

• 院士论坛 •



**李兆申** 海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院临床医学研究中心主任、消化内科主任，教授、主任医师、博士生导师。中国工程院院士，第十三届全国政协委员，中国医学科学院学部委员，国家消化系统疾病临床医学研究中心主任，国家消化内镜质控中心主任，上海市胰腺疾病研究所所长。兼任中国医师协会常务理事、内镜医师分会会长，《中华胰腺病杂志》总编辑。曾任国务院学位委员会学科评议组成员，中华医学会常务理事，第五、六届中华医学会消化内镜学分会主任委员，中国医师协会胰腺病学专业委员会主任委员，《中华消化内镜杂志》总编辑。从事医教研一线工作40余年，在消化内镜和胰腺病诊治领域做出了系统性创新工作。

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230204

## 慢性胰腺炎诊断标志物的研究进展

黄邦伟<sup>1</sup>，刘雨<sup>1,2,3</sup>，胡良皞<sup>1</sup>，李兆申<sup>1\*</sup>

1. 海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院消化内科，上海 200433
2. 中国人民解放军东部战区总医院消化内科，南京 210002
3. 海军军医大学（第二军医大学）药学系，上海 200433

**【摘要】** 慢性胰腺炎是胰腺进行性炎症性疾病，常伴发胰腺内外分泌功能的下降，严重危害患者健康。目前慢性胰腺炎的诊断主要依赖特异性的影像学表现和/或病理组织学检查，但影像学检查存在一定漏诊率和误诊率，病理组织学检查有创且活检难度大，故慢性胰腺炎的早期诊断及与胰腺癌等疾病的鉴别诊断仍存在一定的困难。近年研究发现胰酶、miRNA、外泌体、特异性代谢物、血浆可溶性受体等生物学标志物在慢性胰腺炎诊断和鉴别诊断中发挥一定作用，具有良好的灵敏度和特异性。本文阐述了慢性胰腺炎诊断标志物的研究进展，以为慢性胰腺炎诊断、鉴别诊断提供思路。

**【关键词】** 慢性胰腺炎；生物标志物；诊断；鉴别诊断

**【引用本文】** 黄邦伟，刘雨，胡良皞，等. 慢性胰腺炎诊断标志物的研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(1): 1-7. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230204.

### Diagnostic biomarkers for chronic pancreatitis: research progress

HUANG Bangwei<sup>1</sup>, LIU Yu<sup>1,2,3</sup>, HU Lianghao<sup>1</sup>, LI Zhaoshen<sup>1\*</sup>

1. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China
2. Department of Gastroenterology, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, Jiangsu, China
3. Department of Pharmacy, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**【Abstract】** Chronic pancreatitis is a progressive inflammatory disease of the pancreas, often accompanied by the deterioration of pancreatic endocrine and exocrine function, which seriously endangers the health of patients. At present, the diagnosis of chronic pancreatitis mainly depends on specific imaging findings and/or histopathological examination, but imaging examination has false negative rate and misdiagnosis rate, and histopathological examination is invasive and the biopsy procedure is difficult. Thus, the early diagnosis of chronic pancreatitis and the differential diagnosis with pancreatic cancer

[收稿日期] 2023-04-14

[接受日期] 2023-09-04

[基金项目] 国家自然科学基金(82070664, 82230018, 82200723). Supported by National Natural Science Foundation of China (82070664, 82230018, 82200723).

[作者简介] 黄邦伟, 硕士生. E-mail: bwhuangnm@163.com

\*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161335, E-mail: zhaoshen-li@hotmail.com

and other diseases are still difficult. Recent studies have found that pancreatic enzyme, exosomes, microRNA, metabolomics, plasma soluble receptors and other markers play a certain role in the diagnosis and differential diagnosis of chronic pancreatitis, with good sensitivity and specificity. This article reviews the research progress of diagnostic markers for chronic pancreatitis, so as to provide new insights for the diagnosis and differential diagnosis of chronic pancreatitis.

[ **Key words** ] chronic pancreatitis; biomarkers; diagnosis; differential diagnosis

[ **Citation** ] HUANG B, LIU Y, HU L, et al. Diagnostic biomarkers for chronic pancreatitis: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(1): 1-7. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230204.

慢性胰腺炎 (chronic pancreatitis, CP) 是一种胰腺进行性纤维炎症性疾病,其特征是胰腺长期、持续的炎性纤维化病变<sup>[1]</sup>。在CP病程中,患者常经历难治性腹痛、反复的急性胰腺炎发作和胰腺内/外分泌功能不全,部分患者可伴发胰腺钙化、胰管结石、胰腺假性囊肿、胆总管狭窄、胰源性门脉高压,少数患者会进展为胰腺癌,极大地降低了患者的生活质量,加重了医疗和经济负担<sup>[2]</sup>。CP病史和症状具有非特异性,目前CP的诊断主要依赖影像学检查和/或病理组织学检查,CT和MRI是其最主要的诊断手段。由于病理组织学检查取材操作复杂、有创、费用高,常规影像学检查中存在一定的漏诊率和误诊率,故CP早期诊断率不佳,鉴别诊断存在困难<sup>[3-4]</sup>。一项系统综述表明,CT和MRI检查诊断CP的灵敏度分别为75% (95% CI 66%~83%) 和78% (95% CI 69%~85%)<sup>[5]</sup>。CP和胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 等疾病的临床表现及影像学特征存在相似性。有研究发现约5%的胰腺癌患者被误诊为CP;而新诊断为CP的患者在诊断后2年内约有2%被诊断为胰腺癌,这部分患者被认为是起初误诊为CP的胰腺癌患者<sup>[6]</sup>。

目前临床尚缺乏成熟的、可应用于CP诊断的生物标志物。临床实践中常用糖类抗原19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9) 来鉴别诊断CP和胰腺癌,但CA19-9灵敏度和特异度不高,约40%的CP患者血清CA19-9水平升高,故CA19-9鉴别CP与PDAC也有局限性<sup>[7-8]</sup>。因此,探索简便、微创且诊断效能高的生物标志物具有重要意义。随着近年来对CP研究的深入,胰酶、miRNA、外泌体、特异性代谢物、血浆可溶性受体等在CP诊断和鉴别诊断中的作用受到关注,有望发展为成熟的CP生物标志物。本文对上述生物标志物的最新研究进展进行综述,以期为CP生物标志物的进一步研究及CP的诊断和鉴别诊断提供参考。

## 1 血清淀粉酶、脂肪酶

随着CP病情的发展,胰腺的分泌能力下降,故CP患者中可以观察到血清淀粉酶和脂肪酶水平的降低,但既往和最新的欧洲、美国、日本、中国等国家CP相关指南并没有将血清淀粉酶和脂肪酶水平纳入CP诊断标准<sup>[9-12]</sup>。一项纳入99例非钙化性CP患者、112例钙化性CP患者和170例健康对照者的回顾性研究发现,以血清淀粉酶 $<40$  U/L和脂肪酶 $<20$  U/L为标准诊断非钙化性CP的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为37.4%、88.8%、66.1%和70.9%<sup>[13]</sup>,其中特异度较高。Olesen等<sup>[14]</sup>的前瞻性研究连续纳入121例CP患者和94名健康对照者,结果显示淀粉酶水平低于17.3 U/L对诊断CP具有高特异度(94%)和中等灵敏度(59%)。由于CP胰腺形态改变与症状和疾病严重程度关系并不密切<sup>[15]</sup>,Olesen等<sup>[14]</sup>根据M-ANNHEIM临床分期<sup>[3]</sup>分析了CP临床阶段与胰腺特异性血浆淀粉酶诊断效能之间的关联,结果显示胰腺特异性血浆淀粉酶的临界值分别为24.0、17.3、15.4 U/L时,诊断I、II、III/IV期CP的AUC分别为0.57、0.81、0.95,可认为低血浆淀粉酶的诊断效能随着CP分期增加而增加;此外,胰腺外分泌功能不全的CP患者血浆淀粉酶水平较外分泌功能正常的CP患者降低(11.8 U/L vs 28.0 U/L),伴发糖尿病的CP患者血浆淀粉酶水平较不伴糖尿病的CP患者降低(10.9 U/L vs 26.4 U/L),说明低血浆淀粉酶水平与胰腺外分泌功能不全和糖尿病存在显著关联。上述研究结果表明,低血浆淀粉酶水平有望为CP的诊断和病情分期提供参考。

## 2 miRNA

近年来,miRNA一直是生物标志物领域的研究热点。大量研究发现miRNA通过调控相关信号通路的活性来调节器官纤维化,可作为许多疾病的

新型生物标志物<sup>[16]</sup>。本团队分别对20例早期CP患者和晚期CP患者血清miRNA组进行了分析,发现早期CP患者和晚期CP患者血清miRNA的表达具有显著差异,其中miRNA-199a-3p、miRNA-221、miRNA-130a和miRNA-1471在早期CP患者中明显表达,而miRNA-320a、miRNA-320b、miRNA-320c和miRNA-320d在晚期CP患者中高表达<sup>[17]</sup>。该研究结果提示血清miRNA可能有助于鉴别早期、晚期CP,有望作为早期诊断CP的生物标志物。目前仍需要进一步阐明差异表达的miRNA在CP中发挥生物学效应的作用机制,其作为CP诊断标志物的临床应用性也仍需证实。随着miRNA检测技术的发展及其参与CP发病机制的深入研究,miRNA有望在CP早期诊断中发挥重要作用。

miRNA在CP和PDAC患者的组织和细胞中存在特异性表达,具有成为CP鉴别诊断生物标志物的巨大潜力。Guz等<sup>[18]</sup>的研究纳入34例CP患者、26例PDAC患者和7例健康对照者,分析了与肿瘤和炎症相关的miRNA(包括miRNA-10b-5p、miRNA-106b-5p、miRNA-210-3p和miRNA-216a-5p)在受试者血清中的表达情况,结果显示PDAC患者miRNA-210-3p的表达水平高于CP患者。Khan等<sup>[19]</sup>发现,PDAC患者血清中miRNA-215-5p、miRNA-122-5p和miRNA-192-5p水平明显高于CP患者,而miRNA-30b-5p和miRNA-320b水平明显低于CP患者。这些miRNA有望成为鉴别CP和PDAC的生物标志物,但其鉴别诊断的灵敏度、特异度等还需进一步研究。特异表达的miRNA有望为CP和PDAC的鉴别诊断提供新的依据和更多的思路。今后仍需进一步优化miRNA的提取及检测方法,筛选出CP和PDAC的差异表达miRNA并验证其临床意义,促进miRNA作为CP诊断生物标志物的临床转化。

### 3 外泌体

外泌体是由细胞主动分泌的、具有生物活性的囊泡,内含核酸、蛋白质、脂质和代谢物等多种物质,具有介导细胞间物质交换、信息传递等功能,广泛参与炎症性疾病及肿瘤的生理和病理过程。Desai等<sup>[20]</sup>首次详细分析了CP患者血浆外泌体miRNA含量,并将其与健康对照组比较,发现约30种外泌体miRNA表达具有显著差异,其中miRNA-579-3p的表达显著降低(约为健康对照组

的1/16)。有趣的是,该研究发现不同性别的CP患者血浆外泌体miRNA种类存在差异,这种差异可能与男性CP发病率高于女性有关。外泌体作为新型的CP诊断标志物具有巨大的价值和潜力,有望推进CP早期诊断的研究和转化。

血浆外泌体也可作为鉴别CP和PDAC的生物标志物。Moutinho-Ribeiro等<sup>[21]</sup>收集了29例CP患者和60例PDAC患者的血浆外泌体,分析相同数目外泌体中含有磷脂酰肌醇蛋白聚糖1(glypican 1, GPC1)的外泌体浓度,发现PDAC患者含有GPC1的外泌体浓度(中位数:99.7%)显著高于CP患者(中位数:28.4%);当含有GPC1的外泌体浓度临界值为45%时,鉴别诊断两者的灵敏度为98.3%,特异度为86.2%,AUC为0.96,其灵敏度和特异度都优于CA19-9。此外,Guo等<sup>[22]</sup>通过小RNA测序技术检测CP患者和PDAC患者血浆外泌体miRNA-95-3p/miRNA-26b-5p比值,发现miRNA-95-3p/miRNA-26b-5p比值为0.06时,在实验队列和验证队列得到的鉴别两者的平均灵敏度为84.1%,平均特异度为96.6%;当其联合CA19-9时,鉴别CP和PDAC的灵敏度可提高至96.5%。这些结果表明外泌体miRNA-95-3p/miRNA-26b-5p比值可作为一种新型生物标志物来鉴别诊断CP与PDAC。在PDAC与CP等良性胰腺疾病的鉴别诊断中,有学者尝试将机器学习用于血浆外泌体miRNA的筛选和建模,取得了良好效果<sup>[23]</sup>,这也为寻找CP诊断标志物提供了借鉴。

除血液来源的外泌体外,其他体液来源的外泌体在CP和PDAC的鉴别诊断中也有潜在价值。Yoshizawa等<sup>[24]</sup>发现PDAC患者尿液外泌体miRNA-3940-5p/miRNA-8069比值明显高于CP患者,当miRNA-3940-5p/miRNA-8069比值为0.939时,鉴别诊断PDAC和CP的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为58.1%、89.2%、86.2%和64.7%。该研究中的尿液外泌体指标对PDAC和CP有一定的鉴别诊断价值,但灵敏度不高。

目前关于外泌体在CP诊断和鉴别诊断中的研究仍处于早期阶段。外泌体作为一种新兴的诊断标志物在临床应用方面仍有许多挑战,传统的外泌体分离提取方法存在耗时长、成本高、得率低、纯度低等问题,难以实现高通量的检测,且尚缺乏鉴别血液外泌体具体来源的有效方法<sup>[25]</sup>。随着人体体液分泌物检测技术的进步及外泌体研究的深入,其



在CP诊断和鉴别诊断中终会发挥作用。

#### 4 代谢组学

代谢组学是继基因组学和蛋白质组学之后发展起来的学科。CP病理生理过程中可产生多种特异性代谢物,代谢物水平检测有助于更好地了解CP病理生理,并辅助临床诊断。一项大规模前瞻性队列研究在试验队列、第1次验证队列和第2次验证队列中分别招募了80、144、49例CP患者和80、204、113例非胰腺疾病对照患者,采用气相色谱-质谱和液相色谱-串联质谱技术分析样本中血清代谢物的特征,评估代谢组学诊断CP的效能,首次发现血清和血浆样本中8种代谢产物( $\beta$ -胡萝卜素、隐黄质、二十二烷酸、吲哚乙酸、马尿酸、甘露糖、神经酰胺、*N*-乙酰胞嘧啶)可以鉴别CP患者和非胰腺疾病对照患者(AUC=0.85)<sup>[26]</sup>。另一项前瞻性队列研究采用液相色谱-质谱法分析了139份血清标本,结果显示CP和非胰腺疾病对照组血清代谢谱不同,鉴定出239种潜在的CP诊断生物标志物,并且发现甘油二酯(16:0/18:4)、16-F1-hytoP、*N*-(十六烷酰基)-十四烷鞘氨醇-4-烯酸、肌苷酸和生长素b能够鉴别CP患者急性发作和非急性发作,其中甘油二酯(16:0/18:4)鉴别CP患者急性发作和非急性发作的AUC为0.969<sup>[27]</sup>。血清或血浆多种代谢物组合或许可成为可靠的CP诊断标志物,并有助于监测CP的疾病进程。

特异性代谢物对CP鉴别诊断也有一定的作用。Mayerle等<sup>[28]</sup>分析了CP患者和PDAC患者的代谢物特征,发现两者之间共有29种代谢物存在显著差异,其中9个代谢物联合CA19-9能很好地鉴别CP与PDAC,该组代谢物联合CA19-9在试验队列和验证队列得到的阴性预测值分别为99.9%(95%CI 99.7%~99.9%)和99.8%(95%CI 99.6%~99.9%),远高于单独使用CA19-9。但该方法需要使用多个分析平台和多次液相色谱-质谱分析,成本较高,难以广泛应用于临床。为了优化代谢组检测效率,该团队基于代谢组学的机器学习方法改进了先前的不足,分析来自多中心的356例PDAC患者、304例CP患者和281例非胰腺疾病患者的血清和血浆代谢物,结果显示,在试验队列和2个独立验证队列中,12个代谢物联合CA19-9鉴别诊断PDAC和CP的AUC分别为0.972、0.935、0.922;而在1个独立验证队列中,4种代谢物联合

CA19-9鉴别诊断PDAC和CP的灵敏度为77.3%,特异度为89.6%,准确度为82.4%,表明仅4种代谢物的单平台、单次运行的代谢组与血清CA19-9联合使用具有可观的鉴别诊断效能<sup>[29]</sup>。

代谢组学通过监测CP和PDAC体内低分子代谢物的质和量来反映CP和PDAC的特异性代谢特征,在CP的诊断和鉴别诊断方面具有重要作用。但是代谢物易受到体外环境的影响,代谢组学检测技术和分析方法仍然存在缺陷,导致代谢组学结果的准确度存在一定偏差并且无法对全部代谢物进行分析。在现有条件下,代谢组联合CA19-9可提高诊断效能,将有助于PDAC和CP的鉴别诊断。相信随着研究的不断深入,与代谢组学相关的生物标志物将在CP诊断及其与PDAC的鉴别诊断中发挥重要作用。

#### 5 血浆可溶性受体

跨膜受体经蛋白水解后裂解,生成可分泌到血浆中的可溶性形式,研究发现血浆可溶性受体可鉴别CP和PDAC。血浆可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(plasma soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, P-suPAR)是一种炎症相关的生物标志物,可反映人体免疫状态<sup>[30]</sup>。Aronen等<sup>[31]</sup>对120例首次发生急性酒精性胰腺炎的患者进行长期随访,发现血浆P-suPAR水平在首次发作急性酒精性胰腺炎后下降,发展为复发性胰腺炎和CP的患者血浆P-suPAR水平也较低,而发展为PADC的患者血浆P-suPAR水平显著高于CP患者。血浆可溶性AXL(soluble AXL, sAXL)是受体酪氨酸激酶TAM受体家族的一员,Martinez-Bosch等<sup>[32]</sup>报道sAXL在鉴别CP和PDAC中有一定作用,PDAC患者血浆sAXL水平较CP患者或健康对照组显著升高;当血浆sAXL的临界值为47.3 ng/mL时,鉴别诊断CP和PDAC的灵敏度为65%、特异度为100%、AUC为0.827,其诊断效能优于CA19-9,且血浆sAXL联合CA19-9可大幅提高鉴别诊断CP和PDAC的灵敏度(89.9%)。P-suPAR和血浆sAXL等血浆可溶性受体作为生物标志物在CP和PDAC鉴别诊断中可能具有广阔的应用前景。

#### 6 细胞因子

既往研究发现CP发生、发展过程中会产生大量的细胞因子,包括炎症、氧化应激和凋亡相关因

子,这些细胞因子影响着疾病的进程,最终可能导致PDAC的发生<sup>[33-34]</sup>。近年来有研究发现细胞因子可能有助于CP和PDAC的鉴别诊断。一项前瞻性研究发现PDAC患者血清IL-6、IL-10和IL-17水平与CP患者相比显著升高,当IL-17临界值为0.273 pg/mL时,鉴别诊断PDAC和CP的灵敏度为90.9%、特异度为80.9%、AUC为0.80,提示血清IL-17可能是一种鉴别诊断CP和PDAC的新的生物标志物<sup>[35]</sup>。此外,一项纳入135例PDAC患者、82例胰腺囊肿患者、42例CP患者、47例急性胰腺炎患者、116例非胰腺恶性肿瘤患者和100名健康对照者的队列研究发现,PDAC患者外周血单个核细胞来源的IL-7受体水平明显高于CP等良性胰腺疾病患者、非胰腺恶性肿瘤患者及健康对照者,IL-7受体和CA19-9联合应用与单独应用相比可提高对CP和PDAC的鉴别诊断效能<sup>[36]</sup>。Włodarczyk等<sup>[37]</sup>发现CP患者的血清胰岛素样生长因子1和血清胰岛素样生长因子结合蛋白2水平显著高于PDAC患者,认为这两者可能是鉴别CP和PDAC的生物标志物。未来需要进一步阐明差异表达的细胞因子在CP进展为PDAC中的机制,这些细胞因子能否成为高效的生物标志物以鉴别CP和PDAC还需进一步深入研究和验证。

## 7 免疫性生物标志物

胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)是容易误诊为CP的疾病,其中主胰管IPMN具有较高的恶性潜能<sup>[38]</sup>,临床上鉴别诊断IPMN与CP非常重要。弥漫性胰管扩张和弥漫性胰腺实质萎缩的阻塞性CP在影像学上与IPMN相似<sup>[39]</sup>,仅从影像学上鉴别存在困难。癌胚抗原和CA19-9是鉴别诊断IPMN和CP最常用的2个生物标志物,但灵敏度不佳,鉴别诊断效能也不理想<sup>[40]</sup>。Song等<sup>[41]</sup>通过公开可用的基因、蛋白质等数据库进行了生物信息学分析,对选定的候选血清生物标志物进行了多重免疫分析,为IPMN与CP的鉴别诊断提供了新的见解。该研究发现血清骨桥蛋白、黑色素瘤抑制蛋白、巨噬细胞抑制因子1在鉴别IPMN和CP方面具有良好的效能,AUC分别为0.80、0.76、0.73,诊断效能均优于CA19-9。利用高通量蛋白质组学技术,越来越多的新型生物标志物将会被筛选出来,这些候选生物标志物有望对CP和IPMN等疾

病的鉴别诊断提供帮助,但需要采用高性能的分析方法和开展大样本研究进行确认。

## 8 其他体液来源的生物标志物

唾液是一种易于获取、非侵入性和低成本的本体,唾液成分的变化与机体病理生理状态密切相关。近年来,对唾液中成分进行综合分析的唾液组学(包括蛋白质组学、转录组学、代谢组学和微生物组学)在炎症性疾病和肿瘤诊断相关研究中发挥了越来越大的作用<sup>[42]</sup>。Waldron等<sup>[43]</sup>分析了24例对照者和24例CP患者的唾液成分,结果发现CP患者唾液中存在各种差异表达的蛋白质、细胞因子和趋化因子,以及唾液细菌多样性的丧失;溶酶菌、高迁移率组蛋白B2和淋巴细胞特异性蛋白1三者联合诊断CP具有良好的效能,AUC为0.868。但这是一项小样本量探索性研究,CP患者唾液中差异表达的蛋白质或其他成分是否具有诊断CP的能力还需要进一步验证。其他人体体液,比如尿液<sup>[24]</sup>、汗液等可能也是生物标志物的来源,但相关研究较少。唾液、尿液等的采样方法简单、经济,患者耐受性好,在疾病诊断中具有良好的可操作性和实用性,探索这些体液中的生物标志物对诊断CP具有重要意义。

## 9 结 语

一个理想的生物标志物应当在诊断和鉴别诊断疾病时具有高灵敏度和高特异度,同时应具备无侵袭性、操作简单和检测成本低等优点。随着基因组学、蛋白质组学、代谢组学等多组学技术的发展,越来越多的CP生物标志物进入研究者的视线。在组织病理检查操作烦琐、影像学检查缺乏高灵敏度的情况下,开发有效的CP诊断标志物对CP的早期诊断和鉴别诊断具有重要意义,联合多种CP标志物或许可为其诊断及精准鉴别提供有力手段。目前多数新型生物标志物尚处在研究阶段,临床应用方面还未发展成熟,检验效能尚需反复验证。将人工智能技术与组学技术相结合,可能是寻找CP诊断标志物的有效策略。相信随着各相关领域学者的共同努力和相互协作,CP诊断标志物的研发将取得重大进展,真正服务于临床、造福患者。

## [参 考 文 献]

[1] 林曦,王丹,胡良皞.慢性胰腺炎胰腺纤维化机制研究

- 进展[J]. 海军军医大学学报, 2022, 43(3): 233-238. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220096.
- LIN X, WANG D, HU L H. Mechanism of pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(3): 233-238. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220096.
- [2] DERIJK F E M, VAN VELDHUISEN C L, KEMPENEERS M A, et al; Dutch Pancreatitis Study Group. Quality of life in patients with definite chronic pancreatitis: a nationwide longitudinal cohort study[J]. Am J Gastroenterol, 2023, 118(8): 1428-1438. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002266.
- [3] SCHNEIDER A, LÖHR J M, SINGER M V. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease[J]. J Gastroenterol, 2007, 42(2): 101-119. DOI: 10.1007/s00535-006-1945-4.
- [4] LÖHR J M, DOMINGUEZ-MUNOZ E, ROSENDAHL J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU)[J]. United European Gastroenterol J, 2017, 5(2): 153-199. DOI: 10.1177/2050640616684695.
- [5] ISSA Y, KEMPENEERS M A, VAN SANTVOORT H C, et al. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Radiol, 2017, 27(9): 3820-3844. DOI: 10.1007/s00330-016-4720-9.
- [6] MUNIGALA S, KANWAL F, XIAN H, et al. New diagnosis of chronic pancreatitis: risk of missing an underlying pancreatic cancer[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(11): 1824-1830. DOI: 10.1038/ajg.2014.318.
- [7] GOGGINS M. Identifying molecular markers for the early detection of pancreatic neoplasia[J]. Semin Oncol, 2007, 34(4): 303-310. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2007.05.003.
- [8] PORUK K E, GAY D Z, BROWN K, et al. The clinical utility of CA 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates[J]. Curr Mol Med, 2013, 13(3): 340-351. DOI: 10.2174/1566524011313030003.
- [9] DUMONCEAU J M, DELHAYE M, TRINGALI A, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline—updated August 2018[J]. Endoscopy, 2019, 51(2): 179-193. DOI: 10.1055/a-0822-0832.
- [10] GARDNER T B, ADLER D G, FORSMARK C E, et al. ACG clinical guideline: chronic pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(3): 322-339. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000535.
- [11] MASAMUNE A, KIKUTA K, KUME K, et al. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan: introduction and validation of the new Japanese diagnostic criteria 2019[J]. J Gastroenterol, 2020, 55(11): 1062-1071. DOI: 10.1007/s00535-020-01704-9.
- [12] 中国医师协会胰腺病专业委员会慢性胰腺炎专委会. 慢性胰腺炎诊治指南(2018,广州)[J]. 中华消化内镜杂志, 2018, 35(11): 814-822. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.11.002.
- [13] OH H C, KWON C I, EL HAJJ I I, et al. Low serum pancreatic amylase and lipase values are simple and useful predictors to diagnose chronic pancreatitis[J]. Gut Liver, 2017, 11(6): 878-883. DOI: 10.5009/gnl17066.
- [14] OLESEN S S, KRARUP H, POULSEN J L, et al. Pancreas-specific plasma amylase for assessment and diagnosis of chronic pancreatitis: new insights on an old topic[J]. United European Gastroenterol J, 2019, 7(7): 955-964. DOI: 10.1177/2050640619846011.
- [15] WILCOX C M, YADAV D, YE T, et al. Chronic pancreatitis pain pattern and severity are independent of abdominal imaging findings[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(3): 552-560. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.10.015.
- [16] GHAFOURI-FARD S, ABAK A, TALEBI S F, et al. Role of miRNA and lncRNAs in organ fibrosis and aging[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 143: 112132. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112132.
- [17] XIN L, GAO J, WANG D, et al. Novel blood-based microRNA biomarker panel for early diagnosis of chronic pancreatitis[J]. Sci Rep, 2017, 7: 40019. DOI: 10.1038/srep40019.
- [18] GUZ M, JELENIEWICZ W, CYBULSKI M, et al. Serum miR-210-3p can be used to differentiate between patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis[J]. Biomed Rep, 2020, 14(1): 10. DOI: 10.3892/br.2020.1386.
- [19] KHAN I A, RASHID S, SINGH N, et al. Panel of serum miRNAs as potential non-invasive biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 2824. DOI: 10.1038/s41598-021-82266-5.
- [20] DESAI C S, KHAN A, BELLIO M A, et al. Characterization of extracellular vesicle miRNA identified in peripheral blood of chronic pancreatitis patients[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(12): 4331-4341. DOI: 10.1007/s11010-021-04248-5.
- [21] MOUTINHO-RIBEIRO P, ADEM B, BATISTA I, et al. Exosomal glypican-1 discriminates pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis[J]. Dig Liver Dis, 2022, 54(7): 871-877. DOI: 10.1016/j.dld.2021.10.012.
- [22] GUO S, QIN H, LIU K, et al. Blood small extracellular vesicles derived miRNAs to differentiate pancreatic



- ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(9): e520. DOI: 10.1002/ctm2.520.
- [23] PU X, ZHANG C, DING G, et al. Diagnostic plasma small extracellular vesicles miRNA signatures for pancreatic cancer using machine learning methods[J]. *Transl Oncol*, 2023, 40: 101847. DOI: 10.1016/j.tranon.2023.101847.
- [24] YOSHIZAWA N, SUGIMOTO K, TAMEDA M, et al. miR-3940-5p/miR-8069 ratio in urine exosomes is a novel diagnostic biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(4): 2677-2684. DOI: 10.3892/ol.2020.11357.
- [25] HE C, ZHENG S, LUO Y, et al. Exosome theranostics: biology and translational medicine[J]. *Theranostics*, 2018, 8(1): 237-255. DOI: 10.7150/thno.21945.
- [26] ADAM M G, BEYER G, CHRISTIANSEN N, et al. Identification and validation of a multivariable prediction model based on blood plasma and serum metabolomics for the distinction of chronic pancreatitis subjects from non-pancreas disease control subjects[J]. *Gut*, 2021, 70(11): 2150-2158. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320723.
- [27] WU L, HUANG X, OUYANG Q, et al. Serum metabolomics study for acute attack of chronic pancreatitis[J]. *Clin Chim Acta*, 2023, 541: 117251. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117251.
- [28] MAYERLE J, KALTHOFF H, RESZKA R, et al. Metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis[J]. *Gut*, 2018, 67(1): 128-137. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312432.
- [29] MAHAJAN U M, OEHRLE B, SIRTIL S, et al. Independent validation and assay standardization of improved metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(5): 1407-1422. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.07.047.
- [30] RASMUSSEN L J H, PETERSEN J E V, EUGEN-OLSEN J. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as a biomarker of systemic chronic inflammation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 780641. DOI: 10.3389/fimmu.2021.780641.
- [31] ARONEN A, AITTONIEMI J, HUTTUNEN R, et al. Plasma suPAR may help to distinguish between chronic pancreatitis and pancreatic cancer[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2021, 56(1): 81-85. DOI: 10.1080/00365521.2020.1849383.
- [32] MARTÍNEZ-BOSCH N, CRISTÓBAL H, IGLESIAS M, et al. Soluble AXL is a novel blood marker for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma and differential diagnosis from chronic pancreatitis[J]. *EBioMedicine*, 2022, 75: 103797. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103797.
- [33] MAITRA A, HRUBAN R H. Pancreatic cancer[J]. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2008, 3: 157-188. DOI: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154305.
- [34] JARRELL J A, BAKER M C, PERUGINO C A, et al. Neutralizing anti-IL-1 receptor antagonist autoantibodies induce inflammatory and fibrotic mediators in IgG4-related disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(1): 358-368. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.05.002.
- [35] TANȚĂU A, LEUCUȚA D C, TANȚĂU M, et al. Inflammation, tumoral markers and interleukin-17, -10, and -6 profiles in pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(10): 3427-3438. DOI: 10.1007/s10620-020-06700-w.
- [36] JANG S I, CHO J H, KIM S Y, et al. Validation of IL-7R as an immunological biomarker for human pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancers*, 2022, 14(3): 853. DOI: 10.3390/cancers14030853.
- [37] WŁODARCZYK B, BORKOWSKA A, WŁODARCZYK P, et al. Insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 2 serum levels as potential biomarkers in differential diagnosis between chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma in reference to pancreatic diabetes[J]. *Prz Gastroenterol*, 2021, 16(1): 36-42. DOI: 10.5114/pg.2020.95091.
- [38] CAPURSO G, BOCCIA S, SALVIA R, et al. Risk factors for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: a multicentre case-control study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(6): 1003-1009. DOI: 10.1038/ajg.2013.42.
- [39] WOLSKE K M, PONNATAPURA J, KOLOKYTHAS O, et al. Chronic pancreatitis or pancreatic tumor? A problem-solving approach[J]. *RadioGraphics*, 2019, 39(7): 1965-1982. DOI: 10.1148/rg.2019190011.
- [40] MORIS D, DAMASKOS C, SPARTALIS E, et al. Updates and critical evaluation on novel biomarkers for the malignant progression of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(5): 2185-2194. DOI: 10.21873/anticancer.11553.
- [41] SONG J, SOKOLL L J, PASAY J J, et al. Identification of serum biomarker panels for the early detection of pancreatic cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 2019, 28(1): 174-182. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0483.
- [42] EFTEKHARI A, MALEKI DIZAJ S, SHARIFI S, et al. Salivary biomarkers in cancer[M]//Advances in clinical chemistry. Amsterdam: Elsevier, 2022: 171-192. DOI: 10.1016/bs.acc.2022.06.005.
- [43] WALDRON R T, JONES E K, ANANI V I, et al. Salivary biomarker evaluation of chronic pancreatitis patients reveals alterations in human proteins, cytokines, prostaglandin E2 levels, and bacterial diversity[J]. *Pancreas*, 2022, 51(7): 723-732. DOI: 10.1097/MPA.0000000000002113.