

细胞因子检测在急性胰腺炎患者中的临床意义*

王绪山¹, 陈胜全², 杨全德², 刘景宏², 王彪²(江苏省连云港市灌云人民医院: 1. 检验科; 2. 外 5 科 222200)

【摘要】 目的 通过检测急性胰腺炎(AP)患者血清中白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,探讨其在病情观察和预后评估中的作用。**方法** 选取2010年1月至2013年1月灌云人民医院住院治疗的AP患者(发病时间小于24 h)58例,分为轻症急性胰腺炎(MAP)组39例,重症急性胰腺炎(SAP)组19例,于入院第1、3、7天,检测血清IL-1、IL-6及TNF- α 水平;同时另选取本院体检中心体检合格的健康人31例为健康对照组,检测血清IL-1、IL-6及TNF- α 水平。动态检测患者急性生理和慢性健康评估(APACHE II)评分和CT严重度指数(CTSI),进行比较分析。**结果** SAP组患者血清IL-1、IL-6及TNF- α 水平明显高于同期MAP组,差异具有统计学意义($P < 0.01$);SAP组患者第3天比第1天IL-1、IL-6及TNF- α 水平略高,但差异无统计学意义($P > 0.05$),第7天IL-1、IL-6及TNF- α 水平明显下降,与同组前两次检测相比较,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。MAP组患者入院第1、3、7天IL-1、IL-6及TNF- α 水平逐渐下降,差异具有统计学意义($P < 0.01$),第7天基本恢复正常,与健康对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。SAP组患者APACHE II评分及CTSI明显高于MAP组,差异具有统计学意义($P < 0.01$);且入院第3天MAP与SAP组患者血清IL-1、IL-6及TNF- α 水平与APACHE II评分及CTSI均呈正相关($P < 0.01$)。**结论** 检测AP患者血清中IL-1、IL-6及TNF- α 水平有助于评估患者的病情和预后,值得临床推广。

【关键词】 急性胰腺炎; 细胞因子; 白细胞介素-1; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.24.010 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)24-3415-03

Clinical significance of cytokine alteration in patients with acute pancreatitis* WANG Xu-shan¹, CHEN Sheng-quan², YANG Quan-de², LIU Jing-hong², WANG Biao² (1. Department of Laboratory Medicine; 2. the 5th Department of Surgery, Peoples Hospital of Guanyun County, Lianyungang, Jiangsu 222200, China)

【Abstract】 Objective To investigate the serum levels of interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in patients with acute pancreatitis (AP), and to explore the role of cytokines for the assessment of disease severity and prognosis. **Methods** During Jan. 2010 and Jan. 2013, 58 AP patients, with onset time of AP within 24 h, were enrolled and divided into mild AP (MAP) group (39 cases) and severe AP (SAP) group (19 cases). Serum levels of TNF- α , IL-1 and IL-6 were detected at 1, 3 and 7 days after admission. The correlation of cytokines with the acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) score and CT severity index (CTSI) were also analyzed. **Results** Serum levels of TNF- α , IL-1 and IL-6 were significantly higher in SAP group than those in MAP group ($P < 0.01$). In SAP group, the concentrations of TNF- α , IL-1 and IL-6 increased slightly in 3 days, though there were no statistical differences ($P > 0.05$). However, serum levels of TNF- α , IL-1 and IL-6 at 7 days were significantly decreased, compared with the corresponding levels at 1 and 3 days ($P < 0.01$). However, these declined serum levels of selected cytokines were still significantly higher than MAP group. In MAP group, serum levels of TNF- α , IL-1 and IL-6 decreased gradually and reached significant differences when compared with controls ($P < 0.01$). At the 7th day after admission, serum concentrations of TNF- α , IL-1 and IL-6 almost returned to the baseline. APACHE II score and CTSI of SAP group were significantly higher than MAP group. In MAP group and SAP group, serum levels of IL-1, IL-6 and TNF- α were positively correlated with APACHE II score and CTSI at the 3rd day after admission ($P < 0.01$). **Conclusion** Detection of serum TNF- α , IL-1 and IL-6 levels could be beneficial from the assessment of disease severity and prognosis for AP.

【Key words】 acute pancreatitis; cytokine; interleukin-1; interleukin-6; tumor necrosis factor- α

急性胰腺炎(AP)是消化系统常见的急腹症之一,其病因复杂,病情严重程度差异悬殊,并发症多。临床上将AP分为轻症急性胰腺炎(MAP)及重症急性胰腺炎(SAP);其中MAP具有自限性,预后良好^[1];而SAP的发病率逐年上升,临床过程凶险,病死率可高达15%~20%^[2]。AP发病机制复杂,至今仍未完全阐明。近年来研究发现,不同程度的全身性炎性反

应可导致细胞因子的表达异常,促进AP的发生、发展及MAP向SAP的演变。本研究对58例AP患者血清中炎性细胞因子——白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)进行检测,并与急性生理和慢性健康评估(APACHE II)评分和CT严重度指数(CTSI)进行比较,探讨其在AP中的临床价值。

* 基金项目:江苏省连云港市卫生局科技支持项目(20121248)。

作者简介:王绪山,男,本科,副主任医师,主要从事免疫检验方面的研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 1 月至 2013 年 1 月于本院住院治疗的 AP 患者 58 例,所有患者在症状出现后 24 h 内入院。结合患者临床症状、体征、实验室指标、CT 检查结果。按中国急性胰腺炎诊治指南(草案)中的重症胰腺炎判断标准^[3],排除原发性肝、胆、胰腺疾病,以及糖尿病、高血压、肿瘤及自身免疫性疾病者。将 58 例患者分为两组,MAP 组 39 例,其中男 26 例、女 13 例,平均年龄(48.7±9.1)岁;SAP 组 19 例,其中男 13 例、女 6 例,平均年龄(51.1±9.6)岁。另选取本院体检中心体检合格的健康人 31 例为健康对照组,其中男 20 例、女 11 例,平均年龄(48.1±7.9)岁。各组在性别、年龄上比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理学委员会同意,所有检测均经患者或家属知情同意。

1.2 研究方法 所有患者均于入院第 1、3、7 天,采集静脉血 5 mL,37℃水浴 30 min 后,相对离心力(RCF)1 600×g 离心 10 min,留取血清分装密封于一70℃冰箱保存,以备检测。血清 IL-1 测定采用酶联免疫吸附试验(ELISA),试剂盒购自美国 R&D 公司,严格按说明书进行操作,使用芬兰 Labsystems MK3 型的酶标仪检测。血清 IL-6、TNF-α 测定采用化学发光法,于西门子 DPC 1000 全自动化学发光免疫分析仪上进行检测。并在入院后第 1、3、7 天动态检测 APACHE II 评分和 CTSI。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件进行数据分析;计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,组间比较采用方差分析,各指标的相关性检测采用 Pearson's 相关分析法;以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清各细胞因子水平、APACHE II 评分及 CTSI 比较 MAP 与 SAP 组患者血清 IL-1、IL-6 及 TNF-α 水平明显高于健康对照组,差异具有统计学意义($P<0.01$);且 SAP 组患者血清 IL-1、IL-6 及 TNF-α 水平明显高于同期 MAP 组,差异具有统计学意义($P<0.01$)。SAP 组患者第 3 天血清 IL-1、IL-6 及 TNF-α 水平略高于第 1 天,但差异无统计学意义($P>0.05$);第 7 天明显下降,与同组前两次检测结果相比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。MAP 组患者入院第 1、3、7 天血清 IL-1、IL-6 及 TNF-α 水平逐渐下降,差异具有统计学意义($P<0.01$);第 7 天基本恢复正常,且与健康对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。SAP 组患者 APACHE II 评分及 CTSI 明显高于 MAP 组,且入院第 3 天较第 1 天有明显升高,差异均有统计学意义($P<0.01$);入院第 7 天略有下降,但与第 3 天比较差异无统计学意义($P>0.05$)。而 MAP 组患者入院第 3、7 天较第 1 天 APACHE II 评分及 CTSI 有一定的升高,差异均有统计学意义($P<0.01$);但第 3 天与第 7 天比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 3 组血清 IL-1、IL-6、TNF-α 水平、APACHE II 评分及 CTSI 比较($\bar{x}±s$)

组别	时间	IL-1(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)	APACHE II (分)	CTSI
MAP(n=39)	1 d	9.5±2.7	55.8±10.3	59.7±14.3	2.5±0.77	1.63±0.62
	3 d	7.3±1.9	41.5±8.2	45.5±9.1	4.5±1.09	2.18±0.71
	7 d	5.1±1.7	21.4±7.3	26.8±7.6	4.9±1.22	2.23±0.74
SAP(n=19)	1 d	26.6±4.6	98.7±21.9	190.6±40.8	8.7±1.31	4.29±0.86
	3 d	27.8±5.2	110.7±25.4	219.8±43.3	12.6±1.45	5.52±1.03
	7 d	10.4±2.3	56.6±9.2	103.9±18.7	12.1±1.69	5.41±1.19
健康对照组(n=31)	—	4.4±1.8	18.5±5.9	25.6±7.7	—	—

注:—表示无数据。

2.2 2 组患者入院第 3 天患者血清各细胞因子水平与 APACHE II 评分及 CTSI 的相关性分析 入院第 3 天可见 MAP 与 SAP 组患者血清 IL-1、IL-6 及 TNF-α 水平与 APACHE II 评分及 CTSI 均呈正相关($P<0.01$),且 SAP 组患者血清 IL-1、IL-6 及 TNF-α 水平与 APACHE II 评分及 CTSI 的相关性更为显著。见表 2。

表 2 2 组患者血清中 IL-1、IL-6 及 TNF-α 水平与 APACHE II 评分及 CTSI 的相关性比较

组别	细胞因子	APACHE II		CTSI	
		r	P	r	P
MAP 组	IL-1	0.575	<0.01	0.531	<0.01
	IL-6	0.652	<0.01	0.604	<0.01
	TNF-α	0.549	<0.01	0.556	<0.01
SAP 组	IL-1	0.857	<0.01	0.899	<0.01
	IL-6	0.896	<0.01	0.912	<0.01
	TNF-α	0.902	<0.01	0.923	<0.01

3 讨论

AP 是一种起病急,病情发展快的全身性炎症反应疾病^[4]。在炎症过程中 TNF-α 在局部组织中出现较早,并迅速达到高峰,从而诱发“次级”细胞因子 IL-1 及 IL-6 的生成,促进

IL-1 及 IL-6 合成和释放^[5]。研究发现,TNF-α 升高的程度与胰腺损伤及炎症程度直接相关^[6]。因此,TNF-α 成为 AP 发病后反映其严重程度的重要早期指标。IL-1 在正常胰腺实质中仅有少量表达,在低浓度时可上调免疫功能,但高浓度时可导致多种炎性损伤,诱导 TNF-α、IL-6 及其自身的分泌。IL-6 在急性胰腺炎尤其在重症或伴有复杂并发症的患者中明显升高,并与急性胰腺炎严重程度密切相关^[7]。

本研究显示,MAP 组患者入院第 1 天血清 IL-1、IL-6 及 TNF-α 水平明显高于健康对照组,在入院第 3、7 天水平持续下降,直至与健康对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。说明 MAP 组患者在有效的临床治疗及自身抗炎细胞因子的作用下急性炎症得到控制,相关的促炎细胞因子水平开始下降,与相关文献报道一致^[8]。SAP 组患者入院第 1 天血清中 IL-1、IL-6 及 TNF-α 水平显著增高,直至第 3 天仍持续升高,提示 SAP 患者随着 AP 病情进一步加重,单核巨噬细胞系统被激活,产生大量细胞因子,从而增加了促炎因子的产生,导致促炎细胞因子的“级联瀑布反应”,加重了 SAP 患者的炎症反应。SAP 组患者入院第 7 天血清 IL-1、IL-6 及 TNF-α 水平较前显著下降,提示促炎细胞因子和抗炎细胞因子在消耗和产生中达到近似动态平衡,病情开始好转,与临床治疗中 SAP 的病情好转相符。但 SAP 组患者入院第 7 天血清 IL-1、IL-6 及

TNF- α 水平仍明显高于 MAP 组和健康对照组,提示病情仍未得到完全控制,全身性炎症反应仍未完全缓解。上述实验结果表明,动态检测血清 IL-1、IL-6 及 TNF- α 水平可以进行有效的病情观察,有利于判断预后。

目前,对 AP 的诊断及病情评估方法较多。因 CT 检查比较简单,成为确诊 AP 和判断预后的首选检查方法,在临床上应用甚广。但需要注意的是,AP 的影像学表现与临床表现相比,存在一定的时间滞后性,而且对 SAP 组的检查也不方便^[9]。APACHE II 评分标准根据临床表现来预测 AP 的严重程度,不受患者入院后的时间限制,可重复检测评分,连续观察,是目前仍然公认的 AP 严重度的评估指标之一,但临床上收集完整指标比较困难^[10]。检测患者血清 IL-1、IL-6 及 TNF- α 水平不受时间、病情的限制,可以进行动态观察,具有方便快捷的特点。本研究显示,患者入院第 3 天,血清中 IL-1、IL-6 及 TNF- α 水平与 APACHE II 评分及 CTSI 呈正相关,提示血清中 IL-1、IL-6 及 TNF- α 水平与病情严重程度、胰腺病变之间存在密切联系。SAP 组患者血清 IL-1、IL-6 及 TNF- α 水平与 APACHE II 评分及 CTSI 高度相关,提示血清中细胞因子检测对 SAP 患者的病情评估具有参考价值。APACHE II 评分及 CTSI 在 MAP 与 SAP 组具有明显差异,考虑由于两型 AP 的病因、病理过程不尽相同,其后期对机体的全身及局部影响差别依然显著,也提示检测细胞因子水平有助于诊断及病情评估。

有研究认为,促炎-抗炎细胞因子二者之间存在动态平衡,二者的作用结果决定了胰腺炎的转归^[11]。治疗 SAP 的重点在于快速使二者达到低水平的动态平衡。目前,对于 AP 的发病机制,细胞因子网络是如何互相作用并推动胰腺炎临床病程演进的详细机制尚未完全阐明。细胞因子在胰腺组织损伤,远隔器官并发症产生中的详尽作用也不十分清楚。对胰腺微循环障碍、炎性介质和细胞因子作用等发病机制进行深入研究,能够尽早阻断全身炎症反应综合征的发展,预防多器官功能衰竭综合征的发生,并为免疫调节治疗奠定基础。

综上所述,AP 病情变化迅速,及时、准确的判断病情和合理的治疗是改善预后的关键。检测 AP 患者血清细胞因子水平,有助于从 AP 的发病机制入手,具有一定的前瞻性。而 APACHE II 评分及 CTSI 可以动态观察患者病情及其在治疗过程中的变化。联合检测可更有效地确定和判断 AP 的炎症程度及治疗方法的有效性,从而更好地对 AP 患者进行病情风险预测,为各病理时期的相应“个体化”治疗提供指导性的帮助,

提高患者的生存率。

参考文献

[1] 王春亭,曲鑫.重症急性胰腺炎的诊治进展[J].中华急诊医学杂志,2012,21(10):1080-1083.
 [2] Hong W,Dong L,Huang Q,et al. Prediction of severe acute pancreatitis using classification and regression tree analysis[J]. Dig Dis Sci,2011,56(12):3664-3671.
 [3] 中华医学会消化病学会胰腺疾病学组.重症急性胰腺炎内科规范治疗建议[J].中华消化杂志,2009,29(2):75-78.
 [4] Koussouals V,Tzivras M,Karaqianni V,et al. Monocytes in systematic inflammatory response syndrome: differences between sepsis and acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol,2006,12(41):6711-6714.
 [5] Mori T,Miyamoto T,Yoshida H,et al. IL-1 β and TNF- α -initiated IL-6-STAT3 pathway is critical in mediating inflammatory cytokines and RANKL expression in inflammatory arthritis[J]. Int Immunol,2011,23(11):701-712.
 [6] 孟杰,张静静.白细胞介素-6、白细胞介素-10、肿瘤坏死因子- α 在不同时期胰腺炎的表达和临床意义[J].中国医药导报,2013,10(19):71-75.
 [7] 王要军,葛文松. TNF- α 、IL-6、TPA 与急性胰腺炎严重程度的相关性[J]. 国医论学杂志,2009,9(6):1261-1262.
 [8] Gunjaca I,Zunic J,Gunjaca M,et al. Circulating Cytokine Levels in Acute Pancreatitis-Model of SIRS/CARS Can Help in the Clinical Assessment of Disease Severity[J]. Inflammation,2012,35(2):758-763.
 [9] 曹友红,孔文涛,王小平,等. 降钙素原、CRP 联合 Balthazar 分级对急性胰腺炎患者临床风险预测的意义[J]. 新医学,2013,44(9):626-628.
 [10] 邹金艳,林军,易三凤,等. BISAP、Ranson's、APACHE II 和 CTSI 评分系统在急性胰腺炎评估中的价值[J]. 中华消化外科杂志,2014,13(1):39-43.
 [11] 杨健鹰,方茂勇,徐周纬,等. 血清 IL-1 β 、IL-6 及 IL-10 对急性胰腺炎预后判断的研究[J]. 安徽医药杂志,2013,17(7):1185-1187.

(收稿日期:2014-02-10 修回日期:2014-06-23)

(上接第 3414 页)

保护装置在大鼠长期蛛网膜下腔置管模型中的应用[J]. 中国比较医学杂志,2011,21(3):52-55.
 [4] Basso DM,Beattie MS,Bresnahan JC,et al. MASCIS evaluation of open field locomotor scores: effects of experience and teamwork on reliability. Multicenter Animal Spinal Cord Injury Study[J]. J Neurotrauma,1996,13(7):343-59.
 [5] 任长虹,高明清,曹金强,等. 大鼠脑脊液抽取的新方法[J]. 实验动物科学,2012,29(1):61-62.
 [6] 王菊惠. 瘫痪患者生命质量研究进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2007,10(10):1142-1144.
 [7] Shibuya S,Miyamoto O,Itano T,et al. Temporal progressive antigen expression in radial glia after contusive spinal

cord injury in adult rats[J]. Glia,2003,42(2):172-183.
 [8] Yamamoto S,Yamamoto N,Kitamura T,et al. Proliferation of parenchymal neural progenitors in response to injury in the adult rat spinal cord[J]. Exp Neurol,2001,172(1):115-127.
 [9] Caban AJ,Hama AT, Lee JW, et al. Enhanced antinociception by nicotinic receptor agonist epibatidine and adrenal medullary transplants in the spinal subarachnoid space[J]. Neuropharmacology,2004,47(1):106-116.
 [10] 张磊,张阳,罗超,等. 大鼠蛛网膜下腔置管方法的改进[J]. 广西医学,2013,35(2):174-175.

(收稿日期:2014-04-20 修回日期:2014-07-04)