

细胞因子与重症急性胰腺炎关系研究*

陈思羽¹ 廖昭海² 刘冬一² 傅大霖² 雷力民¹

(1 广西中医药大学附属瑞康医院 南宁 530011; 2 广西中医药大学 南宁 530001)

关键词:重症急性胰腺炎;细胞因子;肿瘤坏死因子;白细胞介素;综述

中图分类号:R576

文献标识码:A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2015.08.058

急性胰腺炎 (Acute Pancreatitis, AP) 是临床常见的急腹症, 15%~20% 病人可以发展成为重症急性胰腺炎 (SAP)。SAP 是一种常见的严重全身性疾病, 其起病急、病情进展快、并发症多, 易出现多器官功能障碍 (MODS) 甚至多器官功能衰竭 (MOF), 死亡率高达 15%^[1]。研究表明, 细胞因子在 SAP 的发病过程中发挥着举足轻重的作用。近年来对细胞因子在其发病机制中的作用做了大量的研究, 但因其网络及免疫状态变化十分复杂, 至今尚未能进行完全阐明。现将近年来与 SAP 关系密切的热点研究的细胞因子的最新研究情况。综述如下:

1 促炎细胞因子

1.1 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) TNF- α 是一种多肽, 主要有各种免疫细胞产生和释放, 如单核 - 巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞 (NK)、肥大细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞等, 但以激活的巨噬细胞为主。在 SAP 时, TNF- α 是最早出现的细胞因子, 也是最重要的促炎细胞因子。在 SAP 病程中起着始动和扳机的作用, 浸润胰腺的巨噬细胞受到过多的刺激而产生和释放 TNF- α , 使血清中 TNF- α 明显增加, 其可促进白细胞向胰腺组织聚集和活化, 并可刺激单核巨噬细胞和其他细胞分泌炎症细胞和趋化因子 [血小板活化因子 (PAF)、白细胞介素 -1 (IL-1)、白细胞介素 -6 (IL-6)、白细胞介素 -8 (IL-8)、TNF- α], 引起胰腺及周围组织水肿、充血、渗出、坏死等一系列炎性损害, 甚至引起全身炎症反应综合征 (SIRS)、MODS 等严重并发症。TNF- α 刺激细胞形成 TNF-R1, 通过一系列的蛋白的磷酸化, MEKK1 被激活, 且和 TRAF2 相结合, 使 MKK4 磷酸化, 最终激活 JNK 信号通路, 导致 TNF- α 诱导的细胞凋亡增强。MKK4 属于 p 38 家族的成员之一, p 38 和 JNK 都属于丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 家族, MKK4 是激活 JNK 上游分子的主要因子。Wang 等^[2] 通过研究发现 p 38 MAPK 抑制剂能减弱 TNF- α 、IL-1 β 在 SAP 大鼠胰腺组织内的表达, 可显著减轻胰腺坏死程度, 提示抑制 TNF- α 表达能阻止诱导致炎细胞因子的级联反应发生, 从而减少胰腺和其它

组织损伤, 减轻 SAP 的严重程度。同时, TNF- α 也是 NF- κ B 的激活剂, 通常 NF- κ B 二聚体与 I κ B 耦联, 以无活性的形式存在于细胞质中。TNF- α 与细胞表面受体结合后, 可使 I κ B 磷酸化降解, 使 NF- κ B 活化, 使 I κ B 从复合体上解离, NF- κ B 进入细胞内启动靶基因转录。而活化的 NF- κ B 可再促进 TNF- α 合成和释放增多, 引起细胞因子大量释放, 使得胰腺炎变得更加复杂。Chen 等^[3] 的研究表明通过抑制 NF- κ B 活动可以抑制 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 的释放, 进而减少 SAP 的胰腺损伤早期事件。

1.2 IL-1 IL-1 主要由活化的单核 - 巨噬细胞受到刺激后产生, 有不同基因编码的 IL-1 α 和 IL-1 β 组成, 两者间有 25% 的同源氨基酸序列, 能与同一种 IL-1 受体 (IL-1R) 结合。在正常胰腺实质中仅有少量 IL-1 及其相关的 mRNA 表达。IL-1 β 是 SAP 的重要始动因子, IL-1 在与 IL-1 受体结合后, 与细胞内的 IL-1 受体附属蛋白 (IL-1RAcP) 结合形成二聚体, 其 TIR 区域通过募集 MyD88 和其他信号分子激活下游信号通路, 导致 NF- κ B 活化, 启动 IL-1 的基因转录, 使 IL-1 及炎症介质表达增加。其过度刺激单核细胞, 使细胞内的 IL-1 β 转换酶 (ICE) 活化, 而胰腺内浸润的巨噬细胞内的前 IL-1 β 在 ICE 作用下能迅速产生大量的 IL-1 β , 其能进一步诱导 TNF- α 、IL-6、前列腺素 E2、PAF、NO 及其自身的分泌, 进而加速 SAP 的进程, 故可敏感反应 AP 的进程^[4]。Luan 等^[5] 在大鼠 SAP 模型中使用 ICE 抑制剂进行干预, 并与 SAP 组比较, 结果发现 SAP 治疗组的血清 TNF- α 、IL-1 β 水平较对照组明显下降, 胰腺和肺组织的损伤程度远不及对照组严重。提示 ICE 抑制剂的应用能明显减少 IL-1 β 的产生, 进而减少胰腺和肺组织损伤。通过抑制 IL-1 β 的表达不失为治疗 SAP 的一种新手段。

1.3 IL-6 IL-6 主要由单核细胞在 IL-1、TNF- α 等诱导下产生, 也可由激活的巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞等产生。IL-6 的出现时间比 TNF- α 和 IL-1 都晚, 但是它的 $t_{1/2}$ 比这两种细胞因子都长。SAP 时, 在 IL-1 和 TNF- α 的刺激下由单核 - 巨噬细胞大

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81060325)

量产生 IL-6,持续的 IL-6 释放会导致其他重要抗炎递质和细胞因子抑制剂的表达失控,其是多发性炎症反应中刺激急性反应蛋白合成的主要因子,IL-6 水平、持续时间与 SAP 严重程度呈正比,是预测 SAP 并发症的严重程度和预后的最有价值的指标之一^[6-8]。苗利辉等^[9]在一项关于血清 IL-6 在 SAP 的预后价值的回顾性分析中发现,非幸存组在入院 24 h 的血清 IL-6 均比幸存组上升明显 ($P<0.01$),在 48 h、72 h 非幸存组的血清 IL-6 均不如幸存组下降明显 ($P<0.01$),其认为 IL-6 是在早期急性胰腺炎的严重程度及评估预后的一个有用指标。C- 反应蛋白(CRP)的水平与 IL-6 水平密切相关,SAP 时 IL-6 是诱导肝脏合成 CRP 等急性期蛋白的重要介质。CRP 临界值为 150 mg/L 时的诊断敏感性、特异性、阳性预选性和阴性预选性分别为 80%、65%、46.5%、89.5%;CRP 是 SAP 早期可靠的评价指标^[10]。同时,血清 CRP 水平与 IL-6 一样,也是评价 AP 严重程度及预后的一个有用指标^[11]。

1.4 IL-8 IL-8 是体内重要的致炎性细胞因子,主要由单核 - 巨噬细胞产生,其与 SAP 的发生发展密切相关。在 SAP 时,胰腺及周围组织大片坏死,大量的胰酶及坏死组织等具有生物学活性的物质进入血中,过度刺激单核 - 巨噬细胞系统,使其被激活并释放出大量 IL-8、IL-6 等细胞因子和炎症介质。IL-8 可以趋化和激活中性粒细胞,可使中性粒细胞外形改变,促使其脱颗粒,激活中性粒细胞并使其产生呼吸爆破(respiratory burst)、释放超氧化物(O_2^- 、 H_2O_2)和溶酶体酶,其参与免疫、代谢以及炎症急性期的调节,过多产生会损伤正常细胞、组织和器官,并参与肺损伤,与 MODS 的发生有关^[12]。Digalakis 等^[13]通过临床研究发现,SAP 患者血清 IL-8 水平明显高于 MAP 患者,尤其是在第 2、3 天($P=0.001$ 、 $P=0.014$),而 CRP、TNF- α 在两组 AP 患者中无显著差异。其认为与 CRP、TNF- α 相比,IL-8 为区分 MAP 和早期 SAP 的优越标记。而 Malmstrom 等^[14]做了进一步的研究,发现在出现肾衰竭、呼吸衰竭、循环衰竭及多器官衰竭的 AP 患者的血清 IL-6 和 IL-8 水平显著升高,提示同时测量 IL-6 和 IL-8 有助于 AP 器官衰竭的早期预测。

1.5 白细胞介素-18(IL-18) IL-18 的结构和功能与 IL-1 β 相似,但其是一种与众不同的致炎细胞因子,由于其缺乏分泌蛋白所需具有的信号肽,以致其必需以前体形式表达于单核 - 吞噬细胞等细胞的表面,借助 caspase-1 和其它酶的作用下才能转变为具有生物学活性的分子。IL-18 能增强 T 细胞增生,增

加 T 细胞、NK 细胞活性,促进 TNF- α 、IFN、IL-1、IL-8 等多种细胞因子生成,减少白细胞介素 -10 (IL-10) 产生。研究表明,高水平 IL-18 趋化和激活中性粒细胞,使中性粒细胞外形变化、脱颗粒,并使其产生呼吸爆破,释放超氧化物和溶酶体酶,进一步加重急性胰腺炎,出现胰腺坏死、败血症休克和远处器官衰竭(如肝、肺、肾和循环功能不全)等并发症^[15]。这一论断在梁坚等^[16]的临床研究便得到了证实,外周血清 IL-18 水平与急性胰腺炎严重程度和肝功能损害存在正相关。血清 IL-18 的浓度可作为 AP 患者严重程度和肝损伤的早期诊断及预后评估的指标。

2 抗炎细胞因子

2.1 IL-10 IL-10 是一种要来源于 Th 2 细胞、活化的 B 细胞、单核细胞、巨噬细胞,具有广泛抗炎作用的细胞因子。在 SAP 时,IL-10 主要是通过抑制细胞因子 mRNA 的表达而抑制内毒素刺激单核 - 巨噬细胞和中性粒细胞释放促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-12、MIP-1 α 、MIP-2 α 及集落刺激因子)和 NF- κ B 的活化,进而影响该病发展,并在治疗及判断预后中发挥着重要作用^[17-19]。同时抗炎减少氧自由基的释放,从而减轻胰腺的损害,相关病理已经在动物实验上得到证实^[20]。有研究表明 IL-10 有贡献于 AP 患者的免疫麻痹调节^[21]。由于 SAP 患者免疫系统应答反应减弱,而致血清 IL-10 浓度降低,通过增强 IL-10 的释放不失为 AP 早期治疗的一种有效方法。

2.2 白细胞介素-22(IL-22) IL-22 是 IL-10 细胞因子家族的成员之一,主要是由辅助 T 淋巴细胞 17 (Th 17 细胞)分泌,也可以由 Th 22、自然杀伤细胞 22(NK 22)等细胞产生。它具有保护和修复组织损伤作用,并参与抗微生物防御以及急性期反应^[22]。IL-22 可以通过刺激上皮细胞产生 IL-10,可能有助于抑制炎症和保护黏膜^[23]。Feng 等^[24]通过研究发现 IL-22 生成在胰腺炎的保护作用是通过诱导介导 Bcl-2 和 Bcl-XL 抑制自噬体形成而实现改善胰腺炎。促进 IL-22 生成可能是一种有前途的治疗胰腺炎的方法。而 Huai 等^[25]的研究提示通过上调 IL-22 的生成,可以增加组织细胞的免疫力和再生能力,并能减少 AP 相关性肺损伤。但是其他学者提出了新的观点,Vasseur 等^[26]在其研究中提出高血浆 IL-22 生成水平与疾病的严重程度无关。至于 IL-22 在 AP 的生成是有益或有害的作用还有待进一步研究。

3 总结与展望

综上所述,经过大量的动物实验和临床研究,我们对细胞因子在 SAP 的起病及病情演变过程中扮

演的角色有了进一步的了解,但目前的研究成果并未能为临床治疗重症急性胰腺炎和预防并发症、减少病死率、提高预后提供一种能适用于临床的方法。有待借助日新月异的研究技术和方法将研究向更深入推进,争取早日为临床治疗重症急性胰腺炎提供一种有更好疗效的方法或药物。

参考文献

[1]葛均波,徐永健.内科学[M].第 8 版.北京:人民卫生出版社,2013.439-445
[2]Wang XY,Tang QQ,Zhang JL,et al.Effect of SB203580 on pathologic change of pancreatic tissue and expression of TNF- α and IL-1 β in rats with severe acute pancreatitis [J].Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014,18(3):338-343
[3]Chen P,Huang L,Zhang Y,et al.The antagonist of the JAK-1/STAT-1 signaling pathway improves the severity of cerulein-stimulated pancreatic injury via inhibition of NF- κ B activity [J].Int J Mol Med, 2011,27(5):731-738
[4]庄岩,杨尹默,王维民,等.急性胰腺炎鼠白细胞介素(IL)1 β 、IL-18、肿瘤坏死因子 α 、IL-1 β 转化酶的表达 [J]. 中华实验外科杂志, 2005,22(1):71-72
[5]Luan ZG,Zhang XJ,Yin XH,et al.Downregulation of HMGB1 protects against the development of acute lung injury after severe acute pancreatitis[J].Immunobiology,2013,218(10):1261-1270
[6]Mkhoian GG,Ter-Pogossian ZR,Gasparian MG,et al.Immune reactivity and cytokine status in polytrauma [J].Anesteziol Reanimatol,2009(4):60-65
[7]曲鹏飞,崔乃强,王红.重症急性胰腺炎继发感染易感因素临床分析 42 例[J].世界华人消化杂志,2011,19(33):3452-3457
[8]Zhang H,Neuhofer P,Song L,et al.IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality [J].J Clin Invest, 2013,123(3):1019-1031
[9]苗利辉,宋青,刘辉,等.白细胞介素 -6 对重症急性胰腺炎早期判别预后的作用研究[J].中华危重症急救医学,2013,25(4):238-241
[10]Nistal M,Zoltani M,Lohse AW,et al.Analysis of the Power of Common Diagnostic Tools in the Management of Acute Pancreatitis [J].Gastroenterol Res Pract,2014,2014:438697
[11]Khanna AK,Meher S,Prakash S,et al.Comparison of Ranson, Glasgow,MOSS,SIRS,BISAP,APACHE-II,CTSI Scores,IL-6,CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity,Organ Failure,Pancreatic Necrosis,and Mortality in Acute Pancreatitis [J].HPB Surgery, 2013,2013:367581
[12]曾杰,陈宁波.白介素 -6,白介素 -8 和白介素 -10 及肿瘤坏死因子 - α 在重症急性胰腺炎中的表达及与预后的相关性研究[J].实用心

脑血管病杂志,2013,21(6):28-31
[13]Digalakis MK,Katsoulis IE,Biliri K,et al.Serum Profiles of C-Reactive Protein,Interleukin-8,and Tumor Necrosis Factor-alpha in Patients with Acute Pancreatitis[J].HPB Surgery,2009,2009:878490
[14]Malmstrom ML,Hansen MB,Andersen AM,et al.Cytokines and organ failure in acute pancreatitis:inflammatory response in acute pancreatitis[J].Pancreas,2012,41(2):271-277
[15]余秀文,杨润芝.血清 IL-15,IL-18 与急性胰腺炎预后的相关性研究[J].临床输血与检验,2013,15(2):122-124
[16]梁坚,周宇,王壮,等.急性胰腺炎肝损害与血清 IL-8、TNF- α 、NO 的关系[J].南方医科大学学报,2010,30(8):1912-1914
[17]Fisic E,Poropat G,Bilic-Zulle L,et al.The role of IL-6,8,and 10, STNFr,CRP,and pancreatic elastase in the prediction of systemic complications in patients with acute pancreatitis[J].Gastroenterol Res Pract,2013,2013:282645
[18]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
[19]Kusuda T,Uchida K,Miyoshi H,et al.Involvement of inducible cos-timulator and interleukin 10 positive regulatory T cells in the development of IgG 4-related autoimmune pancreatitis [J].Pancreas, 2011,40(7):1120-1130
[20]邓德海,梁志海,唐国都.白介素 -10 干预减轻大鼠急性坏死性胰腺炎的病理损伤[J].广西医学,2012,34(7):816-818
[21]Ho YP,Chiu CT,Sheen I,et al.Tumor necrosis factor- α and interleukin-10 contribute to immunoparalysis in patients with acute pancreatitis[J].Hum Immunol,2011,72(1):18-23
[22]Zenewicz LA,Flavell RA.Recent advances in IL-22 biology [J].Int Immunol,2011,23(3):159-163
[23]Cella M,Fuchs A,Vermi W,et al.A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity[J].Nature, 2008,457(7230):722-725
[24]Feng D,Park O,Radaeva S,et al.Interleukin-22 ameliorates cerulein-induced pancreatitis in mice by inhibiting the autophagic pathway[J].Int J Biol Sci,2012,8(2):249-257
[25]Huai JP,Sun XC,Chen MJ,et al.Melatonin attenuates acute pancreatitis-associated lung injury in rats by modulating interleukin 22[J].World J Gastroenterol,2012,18(36):5122-5128
[26]Vasseur P,Devaure I,Sellier J,et al.High plasma levels of the pro-inflammatory cytokine IL-22 and the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1ra in acute pancreatitis [J].Pancreatolgy, 2014,14(6):465-469

(收稿日期: 2015-03-23)

(上接第 81 页)脑血管疾病患者人数还将进一步上升。因此,只有重视心脑血管防治工作,才能使我国国民整体健康水平得到提升,而通过加强对血栓通功效研究,不但可以防治相关疾病,同时还可以有效控制患者治疗费用,减轻患者和家属身心负担,从而使我国医疗体系建设可以达到新的高度。

参考文献

[1]曹林芝.注射用血栓通治疗急性脑梗塞疗效观察[J].中国民族民间医药杂志,2012,21(7):71
[2]陈艳绘.血栓通治疗 79 例脑梗塞的临床疗效观察[J].中国保健营养(中旬刊),2013,23(9):478-478
[3]郑秋红.血栓通治疗急性脑梗死 76 例[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(3):58-59

(收稿日期: 2015-02-13)