

· 论 著 ·

急性胰腺炎患者血清 IL-33 和 TNF- α 水平与病情严重程度及预后的关系

郭文君, 杨 明, 雷 鸣[△]

(常德市第一人民医院检验科, 湖南常德 415003)

摘 要:目的 探讨动态监测血清白细胞介素(IL)-33 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平对急性胰腺炎(AP)早期诊断、病情评估及预后的参考价值。方法 将发病后立即入院的 AP 患者 86 例按病情轻重分为 2 组,其中 59 例轻症者为 MAP 组,27 例重症者为 SAP 组;根据有无全身炎症反应综合征(SIRS)分为 SIRS 组 52 例与非 SIRS 组 34 例;根据预后将其分为存活组 75 例和死亡组 11 例;所有患者于入院 48 h 内进行急性胰腺炎严重程度床边指数(BISAP)评分,并分别于入院后第 1、3、7 和 14 天动态监测其血清 IL-33 和 TNF- α 水平。选择同期 63 例健康体检者为对照组。结果 MAP 组和 SAP 组在不同时间监测点血清 IL-33 和 TNF- α 水平均高于对照组,其中 SAP 组升高更明显。SAP 组血清 IL-33 和 TNF- α 水平在入院后第 1、3、7、14 天 4 个时段均高于 MAP 组,差异有统计学意义($P<0.05$),入院第 3 天时 SAP 组血清 IL-33 和 TNF- α 水平均达到高峰,经治疗后(入院第 7 天)开始逐渐降低;SIRS 组血清 IL-33、TNF- α 水平高于非 SIRS 组,差异有统计学意义($P<0.05$);死亡组血清 IL-33、TNF- α 水平及 BISAP 评分高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关分析提示,AP 患者血清 IL-33、TNF- α 水平与 BISAP 评分呈正相关。结论 动态监测 AP 患者血清 IL-33 和 TNF- α 水平结合 BISAP 评分,在 AP 的早期诊断,严重程度的分级,指导临床治疗,预后评估等方面都具有重要的临床价值。

关键词:急性胰腺炎; 白细胞介素-33; 肿瘤坏死因子; 急性胰腺炎严重程度床边指数

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.15.020

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)15-2071-03

The correlation between serum levels of IL-33, TNF- α and disease severity, prognosis in patients with acute pancreatitis

GUO Wenjun, YANG Ming, LEI Ming[△]

(Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Changde City, Changde, Hunan 415003, China)

Abstract: **Objective** To explore the reference value of interleukin(IL)-33 and tumor necrosis factor-alpha(TNF)- α in early diagnosis, illness evaluation and prognosis of acute pancreatitis(AP) by dynamically monitoring the serum levels of IL-33 and TNF- α . **Methods** A total of 86 patients with AP were selected as objectives which were divided into two groups according the severity of illness which include 59 cases of mild AP group(MAP) and 27 cases of severe AP group(SAP), 52 cases of systemic inflammatory response syndrome(SIRS) group and 34 cases of non SIRS group distinguished by SIRS, 75 cases of survival group and 11 cases of death group identified by prognosis of AP. All of patients were assessed by Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis(BISAP) score within 48 h after admission and detected the serum levels of IL-33 and TNF- α at the first day, third day, seventh day and fourteenth day during hospital. A total of 63 healthy persons were recruited into control group. **Results** The serum levels of IL-33, TNF- α and BISAP score of SAP group and MAP group were higher than those of the control group in different monitoring time, but the SAP group increased more obviously than MAP group. The serum levels of IL-33 and TNF- α of SAP group were higher than those of MAP group at the first day, third day, seventh day and fourteenth day during hospital, and the differences between them had statistical significance($P<0.05$). The serum levels of IL-33 and TNF- α of SAP group increased to peak at the third day and reduced gradually after conventional treatment(the seventh day in the hospital). The serum levels of IL-33 and TNF- α of SIRS group were significant higher than those of non SIRS group($P<0.05$). The serum levels of IL-33, TNF- α and BISAP score of death group were significant higher than those of survival group($P<0.05$). Spearman correlation analysis suggested that there were positive correlations between BISAP and the serum levels of IL-33 and TNF- α of AP patients. **Conclusion** There is an important clinical value to the early diagnosis, severity classification, guiding clinical treatment and the assessment of prognosis of AP by dynamically monitoring the serum levels of IL-33 and TNF- α of AP patients.

Key words: acute pancreatitis; interleukin-33; tumor necrosis factor; Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis

急性胰腺炎(AP)是一种内科系统急症,以胰腺局部炎症、胰腺水肿为主要特征,其发病机制复杂,是多重因素参与的病理、生理过程^[1-2]。自炎症介质学说提出以来,国内外多个临床研究表明,细胞因子和炎症介质产生的瀑布样级联反应引起的免疫系统过度激活是 AP 早期全身炎症反应综合征(SIRS)的主要原因^[3-4]。白细胞介素(IL)-33 是一种新发现的细胞因子,与 IL-1 受体 ST2 结合发挥作用,因此 IL-33 属于 IL-1 超家

族成员,具有与 IL-1 相似或者交叉的信号传导通路,有致热、致炎、免疫调节的作用^[5]。肿瘤坏死因子(TNF)- α 是一种重要的细胞因子,又称恶质素,由活化的单核细胞、淋巴细胞、巨噬细胞产生,是炎症反应的启动介质。本研究通过动态观察 AP 患者血清 IL-33 和 TNF- α 水平的变化,结合 AP 严重程度床边指数(BISAP)评分,探讨血清 IL-33 和 TNF- α 水平与 AP 病情严重程度相关性,以及对 AP 患者预后的评估价值,以

期为 AP 的治疗提供新的诊断指标和研究思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2015 年 1 月至 2016 年 5 月常德市第一人民医院收治的 AP 患者 86 例作为观察组,所有入选病例均为发病 24 h 内入院治疗患者,AP 诊断符合《急性胰腺炎亚特兰大分类标准修订(2012)》^[6]和中华医学会消化病学会胰腺病学组制定的《中国急性胰腺炎诊治指南》中的诊断标准^[7],其中男 47 例,女 39 例,平均(48.53±10.9)岁。观察组 86 例患者按病情轻重分为两组:轻症(MAP)组 59 例,重症(SAP)组 27 例;根据有无 SIRS 将患者分为 SIRS 组 52 例,非 SIRS 组 34 例;根据其预后分为存活组 75 例和死亡组 11 例。另选择同期在本院 63 例健康体检者纳入对照组,其中男 36 例,女 27 例,平均(49.26±11.7)岁。上述各组在性别、年龄等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 检测方法 观察组患者于入院 48 h 内进行 BISAP 评分,并分别于入院第 1、3、7、14 天取外周静脉血 5 mL,离心 15 min 后提取其血清置-20℃低温下冰冻保存;血清 IL-33 和 TNF-α 水平均采用 ELISA 法成批检测。IL-33 检测试剂由美国 R&D 公司提供,TNF-α 检测试剂由武汉博士德生物有限公司提供,酶标仪为 BiocellHT2 型酶联免疫检测仪,严格按照试剂

盒使用说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据处理及统计学分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组均数间的比较采用 t 检验;多组均数间的比较采用单因素方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK- q 检验;86 例患者血清 IL-33 和 TNF-α 水平与 BISAP 评分进行 Spearman 相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AP 患者入院后不同时间监测点血清 IL-33 和 TNF-α 水平的变化 MAP 组和 SAP 组在不同时间监测点的血清 IL-33 和 TNF-α 水平均高于对照组,其中 SAP 组升高更明显;MAP 组血清 TNF-α 水平在入院第 1、3、7、14 天内总体呈下降趋势,而其血清 IL-33 水平在入院第 3 天明显升高达到峰值,经过常规治疗后(入院第 7 天),MAP 组的 IL-33 和 TNF-α 水平均呈下降趋势,至入院第 14 天时均降至基线附近;进一步 SNK- q 检验,3 组间两两比较,SAP 组血清 IL-33 和 TNF-α 水平在入院后第 1、3、7、14 天 4 个时间点均高于 MAP 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);入院第 3 天时 SAP 组血清 IL-33 和 TNF-α 水平均达到高峰,经治疗后开始逐渐降低。见表 1、2。

表 1 AP 患者入院后不同时间监测点血清 IL-33 水平的变化($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	入院第 1 天	入院第 3 天	入院第 7 天	入院第 14 天
对照组	63	45.31±21.89 [△]	45.31±21.89 [△]	45.31±21.89 [△]	45.31±21.89 [△]
MAP 组	59	147.76±26.30	179.18±30.57	76.60±22.49	56.95±20.31
SAP 组	27	196.05±29.57 [△]	255.11±37.09 [△]	137.40±25.93 [△]	89.03±22.55 [△]
<i>F</i>		430.749	616.798	153.353	39.532
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与 MAP 组同一入院时间比较,[△] $P<0.05$ 。

表 2 AP 患者入院后不同时间监测点血清 TNF-α 水平的变化($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	入院第 1 天	入院第 3 天	入院第 7 天	入院第 14 天
对照组	63	31.73±6.29 [△]	31.73±6.29 [△]	31.73±6.29	31.73±6.29
MAP 组	59	89.56±18.32	69.24±17.11	38.51±9.07	35.57±8.48
SAP 组	27	133.41±26.78 [△]	178.15±32.20 [△]	136.17±28.65 [△]	70.05±16.09 [△]
<i>F</i>		399.529	639.921	581.732	163.122
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与 MAP 组同一入院时间比较,[△] $P<0.05$ 。

表 3 非 SIRS 组、SIRS 组血清 IL-33、TNF-α 水平及 BISAP 评分与对照组的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-33 (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)	BISAP 评分(分)
对照组	63	45.31±21.89	31.73±6.29	—
非 SIRS 组	34	115.26±28.67	64.61±17.39	1.32±0.99
SIRS 组	52	147.03±26.93	93.22±25.12	1.56±1.01
<i>F</i>		241.060	177.346	-1.086
<i>P</i>		0.000	0.000	0.281

注:—为无数据。

2.2 血清 IL-33、TNF-α 水平及 BISAP 评分在非 SIRS 组、SIRS 组之间的比较 SIRS 组 AP 患者血清 IL-33 和 TNF-α 水平高于非 SIRS 组患者和健康体检者, F 检验显示,各组间血清 IL-33 和 TNF-α 水平比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$);但 SNK- q 检验显示,非 SIRS 组、SIRS 组之间 BISAP 评分比较,差异无统计学意义($t=-1.086$, $P=0.281$),结果见表 3。

2.4 不同预后的 AP 患者血清 IL-33、TNF-α 水平及 BISAP 评分的比较 AP 患者死亡组血清 IL-33、TNF-α 水平及 BISAP 评分均高于存活组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 4。

2.5 AP 患者血清 IL-33、TNF-α 水平与 BISAP 评分的相关性

分析 AP 患者血清 IL-33、TNF- α 水平与 BISAP 评分系统进行 Spearman 相关性分析,其相关系数(r)分别为 0.613 及 0.692,均呈显著正相关。

表 4 AP 患者死亡组与存活组血清 IL-33 和 TNF- α 水平及 BISAP 评分的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-33 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	BISAP 评分(分)
存活组	75	127.61 $\pm$ 30.62	70.75 $\pm$ 22.69	1.34 $\pm$ 0.99
死亡组	11	182.33 $\pm$ 26.97	160.03 $\pm$ 27.18	2.26 $\pm$ 0.97
<i>t</i>		-5.610	-11.880	-2.885
<i>P</i>		0.000	0.000	0.005

3 讨 论

IL-33 作为一种前炎症细胞因子,通过活化核因子(NF)- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,促进 Th2 细胞因子的产生,参与多种炎症与免疫反应过程。研究发现,血清 IL-33 水平在 AP 早期即升高,与 AP 的严重程度及持续时间密切相关,被认为是导致胰腺组织的破坏和损伤的促炎细胞因子^[8]。IL-33 通过 IL33/ST2 的信号转导作用,刺激炎症介质 TNF- α 、IL-6 的表达升高,进而引起免疫系统的过度激活,产生 AP 早期 SIRS,也是 AP 恶化、并发多器官功能障碍综合征和死亡的重要因素。TNF- α 是由单核巨噬细胞产生的一种肽类激素,能参与机体正常的炎症及免疫反应。当 TNF- α 调节失控或分泌过多时,其可通过抑制纤溶反应,细胞毒作用,损伤微循环,激活炎症细胞等途径损伤胰腺及胰腺外组织^[9-10]。研究表明,TNF- α 是 AP 发病过程中最早发现升高的细胞因子之一,可诱导释放大量的其他促炎细胞因子(如 IL-1、IL-6、IL-8 等),并通过上调细胞表面黏附分子,调节细胞趋化功能及损伤血管内皮,导致有效血容量减少,增加毛细血管通透性等方式造成胰腺组织局部到胰腺外其他器官、组织的全身性损伤^[11]。

本研究结果显示,AP 患者血清 IL-33 和 TNF- α 水平明显高于对照组,其中 SAP 组升高更为明显,且 SIRS 组 AP 患者血清 IL-33 和 TNF- α 水平高于非 SIRS 组,这说明血清 IL-33 和 TNF- α 水平与 AP 患者病情严重程度关系密切。本研究中,MAP 组和 SAP 组在不同时间监测点血清 IL-33 和 TNF- α 水平均高于对照组,其中 SAP 组升高更明显;MAP 组血清 TNF- α 水平在入院后第 1~14 天内总体呈下降趋势,而其血清 IL-33 水平在入院第 3 天明显升高达到峰值,经过常规治疗后(入院第 7 天),MAP 组的 IL-33 和 TNF- α 水平均呈下降趋势,至入院第 14 天时均降至基线附近;SAP 组血清 IL-33 和 TNF- α 水平在入院后第 1、3、7、14 天 4 个时间监测点均高于 MAP 组,差异有统计学意义($P<0.05$),入院第 3 天时 SAP 组血清 IL-33 和 TNF- α 水平均达到高峰,经治疗后开始逐渐降低,与文献^[12-13]报道一致。本研究将 AP 患者中死亡组与存活组血清 IL-33 和 TNF- α 水平进行了比较,结果显示 AP 患者死亡组血清 IL-33 和 TNF- α 水平明显高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$),这进一步说明 AP 患者血清 IL-33 和 TNF- α 水平随着病情的变化而波动,对 AP 患者病情的判断有一定临床价值。BISAP 评分系统作为近年来最新的评分系统,其最大特点是简单易行,可以在入院早期就完成评价,并已经被证实在 AP 早期即可预测病情严重程度及其预后。本研究发现,AP 患者中 SAP 组 BISAP 评分高于 MAP 组,死亡组血清 BISAP 评分明显高于存活组,差异均有统计学意义($P<0.05$);同时将血清 IL-33、TNF- α 水平与 BISAP 评分做了

Spearman 相关分析,分析结果提示,AP 患者血清 IL-33、TNF- α 水平与 BISAP 评分呈显著正相关,因此笔者认为联合检测 AP 患者血清 IL-33 和 TNF- α 水平,并结合 BISAP 评分可对 AP 病情的严重程度及预后进行更加有效的评估。

综上所述,动态监测 AP 患者血清 IL-33 和 TNF- α 水平,结合 BISAP 评分可以在 AP 发病早期及时准确地评估患者的炎症反应程度及预后,对指导临床医生采取合理有效的治疗方案有重要参考价值。

参考文献

[1] 吉敏,高俊茶,刘娜. 急性胰腺炎患者实验室指标与疾病严重程度的关系[J]. 天津医药,2015,43(1):55-57.

[2] Belyaev O, Herzog T, Munding J. Protective role of endogenous melatonin in the early course of human acute pancreatitis [J]. J Pineal Res,2011,50(1):71-77.

[3] Kim BG, Noh MH, Ryu CH, et al. A comparison of the BISAP score and serum procalcitonin for predicting the severity of acute pancreatitis [J]. Korean J Intern Med, 2013,28(3):322-329.

[4] 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.

[5] 刘力,吴刚明,莫丽群,等. 脓毒症不同阶段对顺阿曲库铵药效学的影响[J]. 中国现代医学杂志,2014,24(26):46-51.

[6] Peter AB, Thomas LB, Christos D, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [J]. Gut, 2013,62(1):102-111.

[7] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案)[J]. 中华内科杂志,2004,25(4):317.

[8] 姜丹乾,江勇,吴宝强. 急性胰腺炎中 IL-33 和其他炎症介质的相关性研究[J]. 肝胆胰外科杂志,2014,26(4):347-349.

[9] Wen QX, Guo JY, Yu TF, et al. Catalpol ameliorates sodium taurocholate-induced acute pancreatitis in rats via inhibiting activation of nuclear factor Kappa B [J]. Int J Mol Sci,2014,15(7):11957-11972.

[10] 上官艳苹,焦宪法,牛杏果,等. 重症胰腺炎患者感染期血清炎症因子的变化与对各器官的影响研究[J]. 中华医院感染杂志,2016,26(2):357-359.

[11] Wang L, Tu XH, Zhao P, et al. Protective effect of transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells on pancreatitis-associated lung injury in rats [J]. Mol Med Rep,2012,6(2):287-292.

[12] Nikhil K, Jaishri B, Haider A, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism results in high TNF level in sepsis and septic shock [J]. Cytokine,2013,61(2):676-681.

[13] 姚艳梅,王捷鹏,张寿山. 监测急性胰腺炎患者 PCT、TNF- α 、IL-6 的临床价值[J]. 中国医学创新,2012,9(8):42-43.