DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.04.046

论著

文章编号:1000-5404(2001)04-0462-03

急性胰腺炎促炎因子和抗炎因子变化的动态观察

夏时海,赵晓晏,郭 萍 (第三军医大学附属新桥医院消化内科,重庆 400037)

提 要:目的 探讨促炎细胞因子和抗炎细胞因子在急性胰腺炎(AP)发病过程中动态变化的意义。方法 应用ELISA法检测48例病人血液中促炎细胞因子(TNFα、IL-1β、IL-6、IL-8)和抗炎细胞因子(IL-10、IL-1 ra)。结果 AP病人血液中促炎细胞因子和抗炎细胞因子在早期持续显著升高(与正常对照组相比 $P<0.05$),其后逐渐下降,并与临床症状变化的时相一致。结论 促炎细胞因子和抗炎细胞因子的动态变化可能对急性胰腺炎的发生发展具有重要作用。

关键词:急性胰腺炎;细胞因子;肿瘤坏死因子;白介素-1β;白介素-6;白介素-8;白介素-10;白介素-1受体拮抗剂
中图法分类号:R392.11;R446.11;R576.02 文献标识码:A

Dynamic changes of pro- and anti-inflammatory cytokines in acute pancreatitis

XIA Shi-hai, ZHAO Xiao-yan, GUO Ping (Department of Gastroenterology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To explore the significance of the dynamic changes of pro-and anti-inflammatory cytokines in the onset and development of acute panreatitis (AP). Methods Pro-inflammatory cytokines TNFα, IL-1β, IL-6, and IL-8 and anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1ra in the plasma of 48 patients with AP and 20 healthy individuals were determined with ELISA. Results The levels of all pro-and anti-inflammatory cytokines in plasma was significantly higher in AP patients than in control group ($P<0.05$) in early stage of the disease, and then all levels were decreased gradually, consistent with the alterations of clinical symptoms of the AP patients. Conclusion The dynamic changes of pro-and anti-inflammatory cytokines might play important role in the onset and development of AP.

Key words: acute pancreatitis; cytokines; tumor necrosis factor; IL-1β; IL-6; IL-8; IL-10; IL-1 receptor antagonist

急性胰腺炎(Acute pancreatitis, AP)病程凶险,并发症多,病死率高,主要是因为其发病机制未完全阐明,目前比较公认的三大机制是"胰腺胰酶自身消化"、"胰腺血循环障碍"和"白细胞过度激活",三者相互影响,其中白细胞过度激活被认为是引起胰腺病情加重、多器官功能衰竭以致死亡的重要原因[1]。1988年Rindernecht提出了急性胰腺炎的"白细胞过度激活学说",认为在损伤因子的作用下单核/巨噬细胞等被激活,释放多种细胞因子,包括促炎细胞因子和抗炎细胞因子,它们的过度反应及不平衡使胰腺出血和坏死不断发展,胰外远离脏器损伤不断加重以致衰竭。本研究通过观察AP患者血清中促炎细胞因子TNFα、IL-1β、IL-6、IL-8和抗炎细胞因子IL-10、IL-1ra的动态变化规律,从而探讨其可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验分组

AP患者的诊断是依据相应的临床症状、血和/或尿淀粉酶(≥正常值3倍)、血脂肪酶(≥正常值3倍)、腹部CT和/或胰腺B超检查确诊。根据血钙浓度、APACHE-Ⅱ评分和Balthazar CT评分把AP患者分为轻型组(Mild acute pancreatitis, MAP)和重型组(Severe acute pancreatitis, SAP):血钙浓度≤1.87 mmol/L(7.5 mg/L),APACHE-Ⅱ评分≥8分和Balthazar CT评分≥Ⅱ级者为重症急性胰腺炎(SAP);多器官功能障碍综合征(MODS)的诊断是依据1992年亚特兰大AP国际会议通过的标准。MAP组:30例,男17例,女13例,平均年龄50岁;SAP组:18例,男12例,女6例,平均年龄52岁,其中7例并发MODS;NC组(正常对照组):20例正常健康自愿者,男13例,女7例,平均年龄49岁。

1.2 实验方法

用ELISA方法检测48例AP患者和20例自愿者的TNFα、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10和IL-1ra,按试剂盒说明于入院时和入院后第24小时、72小时、7天、15天分别采集、处理和保存血标本,所有试剂盒均由瑞士Roche公司提供。

1.3 统计学分析

结果用$\bar{x}\pm s$表示,采用华西医科大学PEMS医用统计程序包进行统计分析。

2 结果

入院时MAP组、SAP组与NC组细胞因子的测定,见表1。入院后MAP组、SAP组促炎细胞因子的动态变化,见表2,抗炎细胞因子的动态变化,见表3。

表1 入院时各组细胞因子检测结果(ρ_B/pg·ml^{-1}, $\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Results of pro-and anti-inflammatory cytokines during admission(ρ_B/pg·ml^{-1}, $\bar{x}\pm s$)

Group	Pro-inflammatory cytokines				Anti-inflammatory cytokines	
	TNFα	IL-1β	IL-6	IL-8	IL-10	IL-1ra
NC	5.8±1.5	4.0±2.1	296±112	317±124	0	0
MAP	21.3±7.2*	7.9±5.5*	827±379*	784±338*	162±56*	826±1 514*
SAP	32.8±10.4#	8.3±5.7*	1 429±1 024#	1 547±1 113#	107±25*	7 274±2 349#

NC: Normal control; *: $P<0.05$, #: $P<0.01$ *vs* NC

作者简介:夏时海(1971—),男,四川省平昌县人,硕士,医师,主要从事重症急性胰腺炎的机制方面的研究。电话:(023)68755604

收稿日期:2000-09-17;修回日期:2000-12-28

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 2　在 AP 病程中促炎细胞因子变化的检测结果(ρ_B/ pg·ml^{-1}, $\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Changes of pro-inflammatory cytokines in the course of AP (ρ_B/ pg·ml^{-1}, $\bar{x}\pm s$)

Time	MAP group				SAP group			
	TNFα	IL-1β	IL-6	IL-8	TNFα	IL-1β	IL-6	IL-8
24 h	22.9±8.1	8.2±5.4	862±386	964±446	31.9±11.0	9.0±6.2	1 555±1 143 *	1 668±1 224 *
72 h	20.6±6.2	6.6±3.1	663±280	692±301	28.2±9.7	7.8±5.4	1 367±1 021 *	1 457±1 132 *
7 d	11.3±5.8	6.3±2.9	397±156	426±178	18.8±7.9	6.4±3.5	892±431 *	1 002±994 *
15 d	5.0±3.4	6.0±2.5	300±118	354±148	10.3±6.0	6.0±2.6	505±297	842±437

*: $P<0.05$ *vs* MAP group

表 3　在 AP 病程中抗炎细胞因子变化的检测结果(ρ_B/ pg·ml^{-1}, $\bar{x}\pm s$)

Tab 3　Changes of anti-inflammatory cytokines in the course of AP (ρ_B/ pg·ml^{-1}, $\bar{x}\pm s$)

Time	MAP group		SAP group	
	IL-10	IL-1ra	IL-10	IL-1ra
24 h	200±102	5 365±2 026	95±16 *	4 686±1 509
72 h	167±89	3 003±1 504	90±23	7 015±16 681 *
7 d	90±31	1 871±863	85±15	9 546±3 373 *
15 d	65±21	553±311	60±13	3 256±1 223 *

*: $P<0.05$ *vs* MAP group

3　讨论

已有实验和临床研究表明 AP 时伴有促炎细胞因子(TNFα、IL-1β、IL-6、IL-8 等)升高, 而且其升高的幅度与 AP 的严重程度密切相关, 并认为 MAP 进展为 SAP 正是由于促炎细胞因子所产生的一系列连锁反应和放大效应, 即瀑布效应(Cascade), 导致全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官功能障碍综合征(MODS)[1]。在炎症反应中也产生抗炎细胞因子(IL-10、IL-1ra、TNFr 等), 这些抗炎细胞因子具有重要的调节功能, 能限制炎症反应[2]。本研究通过观察 AP 患者两类细胞因子动态变化的结果表明 AP 时两类细胞因子在早期明显升高, 与正常健康人相比差异显著($P<0.05$), 以后逐渐下降, 与第 15 天比较差异亦显著($P<0.05$), SAP 患者两类细胞因子在整个病程中均比 MAP 高; 而且两类细胞因子升高的时相基本一致, 与患者的病情变化也是一致的。这说明 AP 发生炎症反应的同时也发生抗炎反应, 二者反应的结果决定病变的程度。

IL-1β 是一种淋巴细胞激活因子及单核细胞因子, 主要由胰腺内浸润的中性粒细胞和巨噬细胞产生。IL-1β 可直接刺激胰酶的产生和诱发其它促炎细胞因子的产生; 还可促进白细胞在炎性胰腺的聚集, 并激活中性粒细胞使之参与 SAP 多器官衰竭的发展[3]。本实验结果显示 IL-1β 在 AP 整个病程中的动态变化不明显, 可能与 IL-1ra 的产生和升高有直接的关系。TNFα 是由单核细胞、巨噬细胞等产生的细胞因子, 是 AP 最早升高的细胞因子, 对 AP 发病起核心作用。TNFα 除具有 IL-1β 相似的作用外, 可直接作用于胰腺血管内皮, 导致局部出血坏死和 DIC; 也能增加肺血管通透性, 使肺间质水肿, 促使 ARDS 的产生[4]。本实验结果表明 AP 患者 TNFα 明显升高, 但在 MAP 和 SAP 之间差异无显著性, 可能与其在肝中快速代谢和可溶性的 TNF 受体(TNFr)产生有关。

本实验结果证实了 IL-6 和 IL-8 在 AP 病程中显著升高且 SAP 尤甚, 与国内外的研究结果相似。IL-6 在 AP 早期就升高, 与 AP 的严重程度及持续时间直接相关, 被认为是引起局部胰腺和全身器官损伤的重要促炎细胞因子, 其可能机制是 IL-6 改变胞内 G 蛋白活性并参与中性粒细胞功能上调有关[5]。IL-8 是中性粒细胞趋化因子, 吸引中性粒细胞至炎症区域, 包括胰、肺等, 使中性粒细胞释放弹力蛋白酶和大量自由基等, 引起局部胰腺和全身器官损伤, 而且血清中的 IL-8 与 AP 的严重程度相关[6]。

IL-10 是一种有效的抗炎介质, 能抑制巨噬细胞的多种功能, 包括 TNFα、IL-1β 等的产生和氧自由基的释放, 能抑制炎性细胞在胰腺中的聚集, 还可直接作用于胰腺细胞拮抗细胞凋亡, 上调 IL-1ra 和可溶性 TNFr 等功能。IL-1ra 是 IL-1 受体拮抗剂, 直接拮抗 IL-1, 具有与 IL-10 相似的作用。预防性或治疗性应用 IL-10 或 IL-1ra 明显减轻胰腺组织学改变, 显著降低促炎细胞因子的血清水平并降低 SAP 动物的病死率[7,8]。本实验结果表明 AP 患者血清 IL-10、IL-1ra 显著升高, 证实了 AP 发生发展中抗炎反应的存在及其作用[9,10]; 这可能与 MAP 患者病变程度逐渐减轻、预后良好有重要关系。但是在 SAP 中 IL-10、IL-1ra 不足以抑制促炎细胞因子造成的瀑布效应, 最终导致 SIRS 和 MODS。

近年来细胞因子在 AP 发病机制中的作用受到广泛关注和重视, 并提出阻断细胞因子的恶性循环提高 SAP 治愈率的新目标。当然细胞因子的网络作用及其免疫机制是错综复杂的, 如何维持促炎细胞因子和抗炎细胞因子的平衡等, 有待深入研究。

参考文献:

[1] Wilson P G, Manji M, Neoptolemos J P. Acute pancreatitis as a model of sepsis[J]. J Antimicrob Chemother, 1998, 41(Suppl A): 51—63.

[2] Lamy M, Deby-Dupont G. Is sepsis a mediator-inhibitor mismatch[J]? Intensive Care Med, 1995, 21(Suppl 2): S250—257.

[3] Fink G W, Norman J G. Specific changes in the pancreatic expression of the interleukin 1 family of genes during experimental acute pancreatitis[J]. Cytokine, 1997, 9(12): 1 023—1 027.

[4] Lundberg A H, Granger N, Russell J, *et al*. Temporal correlation of tumor necrosis factor-alpha release, upregulation of pulmonary ICAM-1 and VCAM-1, neutrophil sequestration, and lung injury in diet-induced pancreatitis[J]. J Gastrointest Surg, 2000, 4(3): 248—257.

[5] Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, *et al*. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: Detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery[J]. Surgery, 1992, 111(2): 201—209.

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

[6] Gross V, Adreessen R, Leser H G, *et al*. Interleukin-8 and neutrophil activation in acute pancreatitis[J]. Eur J Clin Invest, 1992, 22(3): 200—203.

[7] Rongione A J, Kusske A M, Kwan K, *et al*. Interleukin 10 reduces the severity of acute pancreatitis in rats[J]. Gastroenterology, 1997, 112(3): 960—967.

[8] Fink G, Yang J, Carter G, *et al*. Acute pancreatitis-induced enzyme release and necrosis are attenuated by IL-1 antagonism through an indirect mechanism[J]. J Surg Res, 1997, 67(1): 94—97.

[9] Simovic M O, Bonham M J, Abu-zidan F M, *et al*. Anti-inflammatory cytokine response and clinical outcome in acute pancreatitis[J]. Crit Care Med, 1999, 27(12): 2 662—2 665.

[10] Mynninen M, Valtonen M, Markkanen H, *et al*. Interleukin 1 receptor antagonist and E-selectin concentrations: a comparison in patients with severe acute pancreatitis and severe sepsis[J]. J Crit Care, 1999, 14(2): 63—68.

（编辑 陈聪连）

经验与短篇

文章编号：1000-5404(2001)04-0464-01

应用经颅多普勒检测对椎-基底动脉供血不足原因的探讨

Exploration on the causes of vertebrobasilar insufficiency with TCD

吕智勇[1]，董南 宁[2]（[1]第三军医大学附属西南医院神经内科，重庆 400038；[2]泸州医学院附属医院脑电图室，泸州 600064）

我们收集1990～1999年共500例临床确诊为椎-基底动脉供血不足(Vertebrobasilar insufficiency, VBI)的中老年病人，采用经颅多普勒超声(TCD)检测对该病病因进行探讨，结果报告如下。

1 资料与方法

500例受检者中男性285例，女性215例，平均年龄56.4岁。病程8 d至20年，均以发作性眩晕起病。主要表现为反复发作性眩晕、头昏、呕吐、耳鸣、听力减退、视物模糊、四肢麻木、共济失调等症状。其它检查发现该组病例具有颈椎病、高血压、脑动脉粥样硬化症、高脂血症、高粘血症等。以上病例均为临床确诊为VBI，符合1995年脑血管疾病诊断标准。我科采用德国EME公司生产的TC-2020型经颅彩色多普勒诊断仪，用2MHz脉冲波探头，经枕骨大孔窗检测基底动脉(BA)、双侧椎动脉(VA)，观察其血流方向、收缩峰速(Vs)、舒张峰值(Vd)、脉动指数(PI)、收缩峰与舒张期末血流速度比值(S/D)及频谱形态等，峰速高于或低于正常参数为异常[1]。

2 结果

500例受检者中，正常135例(27%)，异常365例(73%)。365例TCD异常患者异常情况分为5类：①颈椎病186例(50.96%)；②动脉粥样硬化76例(20.82%)；③高血压59例(16.16%)；④高脂血症、高粘血症31例(8.49%)；⑤其它病13例(3.57%)。其中以颈椎病及动脉粥样硬化为主，分别占50.96%及20.82%。

3 讨论

VBI是中老年人的常见病，病人主观感觉症状多，而客观体征少，尤其在缓解期。神经系统检查及头部CT、核磁共振(MRI)等均不能获得满意效果，缺少明确、完整的诊断依据，常造成诊断困难。而经颅多普勒能无创伤穿透颅骨，是一种新型而有效的检测颅内动脉血流动力学改变的检测手段，直接取得颅内动脉的动态信息，不仅可确定颅内动脉狭窄、痉挛、闭塞，也可判断动脉硬化程度、盗血及供血不足等现象。

引起VBI的病因有以下几个方面：(1)颈椎病。可能的机制为：颈椎骨质增生使椎动脉受压引起狭窄、闭塞或刺激椎动脉周围交感神经丛使血管痉挛而缺血。TCD频谱形态主要表现为收缩峰圆钝、血流速度正常或减少。(2)动脉粥样硬化。脑动脉粥样硬化症是一种常见的神经系统疾病，特别是在中老年人群中有较高的发病率。TCD检测脑动脉粥样硬化症除了频谱图像或波形有特征性的表现外，同时伴有多普勒频谱分析参数的改变：①频谱图像的改变，S1和S2峰融合，收缩峰顶圆钝或S2峰大于S1峰。②TCD频谱形态的另一改变为低阻力波形转变为高阻力波形。③S/D、PI均超过正常范围。PI的正常范围在0.66～1.02。而动脉硬化患者的PI值明显增大，远超过此限，并且随着动脉硬化程度的加重PI值也随之增大。(3)高血压。椎—基底动脉及大脑中动脉是最易受累的血管。随着高血压病程的加重，脑动脉硬化的发生率增加，TCD的异常率也随之增加。高血压病人的TCD异常表现主要有四个方面：①流速异常。②频谱异常，VA、BA多表现为峰时延长，收缩峰融合圆钝。③声频异常：常伴有湍流、涡流信号，多为节段性狭窄所致。④PI异常。(4)高脂血症及高粘血症。①高脂血症及高粘血症患者中TCD大部分表现出频谱形态异常，表现形式为收缩峰圆钝，S1与S2峰融合。②高脂血症及高粘血症患者的PI值与正常人群差异明显，高粘血症PI值差异更明显[2]。

结果表明，TCD的检测对VBI的诊断有一定的帮助，有利于指导临床对VBI的治疗，提高VBI的治愈率。TCD是目前无创性检测脑血流的可靠方法，可作为VBI患者必要的检测手段之一。

关键词：TCD；VBI；颈椎病；动脉粥样硬化；高血压；高脂血症，高粘血症

中图法分类号：R445.1；R743.9 文献标识码：B

参考文献：

[1] 周永昌，郭万学 主编. 超声医学[M]. 北京：科学技术文献出版社，1999. 273—274.

[2] 杨 波，任国兴，冯国慧 主编. 经颅多普勒超声应用和实践[M]. 西安：陕西科学技术出版社，1995. 138—144，183—192，193—196.

（编辑 王 红）

作者简介：吕智勇(1969—)，男，重庆市永川市人，技师。电话：(023)68754000-73072

收稿日期：2000-11-10；修回日期：2001-02-04

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net