

# 白介素10在急性胰腺炎中的应用现状

王刚, 孙备

王刚, 孙备, 哈尔滨医科大学附属第一医院普外二科  
黑龙江省哈尔滨市 150001  
项目负责人: 孙备, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第一医院普外二科, sunbei70@tom.com  
收稿日期: 2004-10-25 接受日期: 2004-11-17

## 摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis)是临床常见的外科急腹症,其病情凶险、并发症多.近年来,虽然急性胰腺炎的治疗取得了长足的进步,但其死亡率仍高达22.7%.随着对急性胰腺炎发病机制不断的深入研究,抗炎细胞因子在阻断其病程演进中所起的重要作用日益受到关注.白介素10是急性胰腺炎时的强效抗炎细胞因子,在维持细胞因子网络平衡、抑制NF- $\kappa$ B的活化、改善胰腺相关性微循环障碍、抑制胰腺腺泡细胞凋亡、阻止胰腺持续缺血、坏死中起到了关键作用,有利于炎症的恢复.本文就白介素10在急性胰腺炎中的应用现状做一综述.

王刚, 孙备. 白介素10在急性胰腺炎中的应用现状. 世界华人消化杂志 2005; 13(1):69-71

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/69.asp>

## 0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种病情凶险、治疗棘手、并发症多、死亡率较高的外科常见急腹症,其病变不仅局限于胰腺本身,往往还累及全身多处脏器,使患者经历局部组织坏死和全身炎症反应的双重打击.虽然AP的临床治疗经历了非手术、手术及综合治疗等几个重要阶段,但死亡率仍高达22.7%<sup>[1]</sup>.近年来,随着对AP发病机制研究的不断深入,细胞因子及炎症递质在其病程演进中所起的重要作用日益受到关注.白介素10(interleukin-10, IL-10)是目前所发现的AP时重要的强效抗炎细胞因子,在阻止胰腺持续坏死,AP的早期诊断、治疗及预防中均起到了关键的作用.

## 1 细胞因子与AP

促炎细胞因子反应与抗炎细胞因子反应在AP的早期便发挥了作用<sup>[2]</sup>,且其病情的严重程度主要取决于各种细胞因子的活性<sup>[3]</sup>.AP急性反应期,在胰酶刺激下,单核-巨噬细胞系统异常激活,释放大量促炎细胞因子(如TNF, IL-6等)进入胰腺组织和血液循环.促炎细胞因子入血后,不仅激活自身、上调细胞黏附分子、释放氧自由基、刺激粒细胞活化,还能引发其他炎症递质产生“瀑布样”连锁放大反应,导致机体细胞因子网络失衡,并发全身炎症反应综合征(systemic inflamma-

tory response syndrome, SIRS)和多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)<sup>[4]</sup>.因此,促炎细胞因子的过度释放是AP时胰腺局部出血、坏死和远处脏器损伤的中心环节,也是AP早期死亡的主要原因之一<sup>[5]</sup>.随着促炎细胞因子的不断释放,机体防御系统也相应启动,合成、释放一定数量的抗炎细胞因子(如IL-2, IL-10等),使免疫应答趋于平衡,抑制促炎细胞因子的过度释放,促使机体恢复至正常功能状态,从而减轻AP的炎症反应程度.大量研究表明,炎症递质TNF、IL-6、IL-10和ICAM-1等在AP发病及其后继发的MODS中均起着不可忽视的作用<sup>[6]</sup>.Yasuda *et al*<sup>[7]</sup>通过胰管结扎获得小鼠AP模型,发现起病后1-3 d,胰腺组织IL-10、IL-6和TNF mRNA表达均增高,提示这些细胞因子参与了AP的发生过程.Chen *et al*<sup>[8]</sup>通过大鼠AP模型发现,血清淀粉酶、IL-6、IL-10等促炎细胞因子和抗炎细胞因子在病程早期显著增高,预示着SIRS和抗炎反应综合征的发生.由此可见,生物体内存在着促、抗炎细胞因子的动态网络平衡.AP时,平衡被打破,促炎细胞因子大量堆积,导致病情不断恶化.促炎-抗炎细胞因子平衡在决定AP全身表现和临床转归中起着重要作用.IL-10是机体内诸多抗炎细胞因子中最重要的多功能调节因子,有利于促炎-抗炎细胞因子平衡和炎症的恢复.

## 2 IL-10的结构和生物学特性

IL-10与AP的发生、发展密切相关.1989年Fiorentino *et al*发现Th<sub>2</sub>细胞株D10.G4.1能分泌一种抑制Th<sub>1</sub>细胞功能的未知因子,可有效抑制Th<sub>1</sub>细胞株的细胞因子在mRNA水平的合成,故称为细胞因子合成抑制因子(cytokine synthesis inhibitory factor, CSIF),后命名为IL-10.人IL-10是一单链糖蛋白,基因定位于第1号染色体,整个基因含3.5 kb,其mRNA含1.8 kb,分子质量35-40 ku. IL-10cDNA分子含178个氨基酸残基,内有18个氨基酸信号肽序列,活性形式是非共价键连接的寡二聚体形式.人、鼠IL-10基因的核苷酸序列有81%的同源性.除Th<sub>2</sub>细胞外,单核巨噬细胞、活化B细胞、间质细胞及Kupffer细胞在一定免疫活性状态下也分泌一定量的IL-10. IL-10参与抑制Th<sub>1</sub>细胞繁殖,其作用机制可能是降低抗原递呈细胞MHC II类抗原表达,或诱导抗原递呈细胞产生另一种细胞因子,改变细胞内信号传递途径,从而选择性抑制某些细胞因子mRNA转录.

### 3 IL-10在AP中的保护作用机制

IL-10在AP中的保护作用机制复杂多样,可归纳为:(1)抑制细胞免疫功能及IL-1、IL-6、TNF和GM-CSF等细胞因子的合成;(2)降低特异性黏附分子表达从而降低单核和多型核细胞(PMN)游走,中性粒细胞聚集;(3)抑制NF- $\kappa$ B的活化和NK细胞产生干扰素;(4)抑制内毒素介导的促凝效果,阻断活化的巨噬细胞释放氧自由基和NO<sup>[9]</sup>;(5)改善胰腺相关性微循环障碍<sup>[10]</sup>,增加胰腺局部血流<sup>[11]</sup>;(6)通过诱导*bcl-2*基因表达而抑制胰腺腺泡细胞凋亡;(7)增强B细胞分化,产生大量IgG、IgA等.Gloor *et al*<sup>[12]</sup>用CDE饮食诱发IL-10基因敲除小鼠AP发现,模型与野生型相比,虽然二者病情严重程度相似,但前者肺水肿形成、嗜中性粒细胞浸润和肺组织学评分均较后者明显增加,提示肺损伤严重.Van Laethem *et al*<sup>[13]</sup>通过大鼠坏死性AP模型发现,内源性IL-10增高可抑制TNF的生成,并对胰腺、肝和肺组织起保护作用.Jin *et al*<sup>[14]</sup>通过动物实验发现,AP时胰腺组织中IL-10和TNF表达均增加且与血清中浓度成正比.水肿型AP模型中IL-10浓度高于坏死型,提示IL-10可减轻AP病程,对多器官损伤有保护作用.Demols *et al*<sup>[15]</sup>通过IL-10基因敲除小鼠AP模型发现,内源性IL-10可抑制胰腺腺泡细胞萎缩、纤维化和AP病情的严重程度.以上实验表明,内源性IL-10作为生物体内重要的炎症负反馈多效免疫调节因子,在阻止AP的病情演进中发挥了巨大作用.

### 4 IL-10在AP治疗中的应用

越来越多的实验结果表明,预防性的给予IL-10能够减轻实验性胰腺炎的严重程度<sup>[16]</sup>.Minter *et al*<sup>[17]</sup>用酵母多糖诱发大鼠AP模型前,以载有人IL-10基因的腺病毒对大鼠进行预处理,发现IL-10可明显减轻促炎细胞因子反应、胰腺及肝脏的损伤程度,降低死亡率.Denham *et al*<sup>[18]</sup>将带有人IL-10基因的质粒-脂质体转染于健康及AP大鼠腹腔内发现,健康大鼠体内IL-10基因转染成功、未引起机体病理损害;AP大鼠体内血清淀粉酶、脂肪酶、TNF浓度及胰腺病理学评分显著低于对照组.王键 *et al*<sup>[19]</sup>在诱发大鼠AP模型后腹腔注射IL-10蛋白治疗,发现IL-10蛋白能显著减轻胰腺组织病理变化,降低血清淀粉酶水平,对AP有明显的保护作用.Warzecha *et al*<sup>[20]</sup>在AP大鼠体内注射肝细胞生长因子(HGF),发现HGF能增加血浆IL-10浓度,降低血浆IL-1浓度,减轻胰腺损伤,改善胰腺血流.Zou *et al*<sup>[21]</sup>用载有IL-10基因的脂质体治疗重症急性胰腺炎(SAP)大鼠,发现其在胰腺、肝脏和肺组织中含量明显增高,血清淀粉酶和TNF浓度下降,治疗组胰腺病理明显改善且生存期延长.Wang *et al*<sup>[22]</sup>发现SAP大鼠给予阳离子脂质体介导的pcDNA3-IL-10基因治疗可显著改善SAP病情,降低淀粉酶浓度和死亡率.Cook *et al*<sup>[23]</sup>在诱导大鼠SAP模型后给予IL-10蛋白治疗发现,血清IL-1、IL-6和淀粉酶水平显著下降,7 d生存率明显提高.内源性和外源性IL-10作为

重要的抗炎细胞因子,通过抑制促炎细胞因子的产生和活化,能够减轻胰腺炎症反应和肺损伤程度,提高生存率,对AP动物模型具有局部和全身保护作用.

IL-10在AP的临床诊断与治疗中也发挥了举足轻重的作用.Mentula *et al*<sup>[24]</sup>在74例AP患者治疗过程中发现,IL-10结合IL-6对AP发病36 h后器官功能衰竭预测的敏感性高达95%.Han *et al*<sup>[25]</sup>通过对45例AP患者监测发现,血清IL-10浓度反映了AP的严重程度.健康人血清中无法检测出IL-10,水肿性AP患者IL-10浓度高于坏死性AP患者IL-10浓度.体内IL-10低表达提示了免疫系统功能降低,是对AP预后有价值的早期预测指标.Simovic *et al*<sup>[26]</sup>在18例水肿性AP患者和14例SAP患者治疗过程中发现,IL-10/IL-6及IL-10/IL-8比值的升高与病情的改善成正相关.Demols *et al*<sup>[27]</sup>发现预防性应用重组IL-10可降低内镜逆行胰胆管造影(ERCP)术后患者AP的发病率,缩短住院时间.

### 5 展望

大量的动物实验和临床前期研究证明,IL-10在诊断与治疗AP中具有重要的临床价值.血清IL-10的测定可作为AP早期诊断的重要指标之一;预防性应用IL-10可降低AP的发病率.IL-10可从源头抑制TNF、IL-6等促炎细胞因子释放,从而阻止AP病情的持续恶化及远处脏器损伤,必将为AP提供一条能够提高疗效、缩短疗程、降低死亡率的潜在而有效的治疗方法.但AP是多种因素参与的复杂的病理生理过程,各因素间既相互独立,又相互渗透,共同促进AP的发生、发展.因此,目前尚无特异的AP治疗手段.IL-10治疗AP不能完全取代AP的传统疗法,而应与其他治疗方法相结合.只有同时控制引发AP的多种因素,才能更加显著地改善AP的预后.重组IL-10蛋白价格昂贵、生物半衰期短、难以渗透到组织间隙中,目前尚难在临床广泛应用.随着分子生物学和免疫学的不断发展,通过载体将IL-10目的基因靶向性转染到生物体内进行基因治疗具有一次给药后蛋白长时间表达的特点,有望成为今后IL-10治疗AP的热点方向.

### 6 参考文献

- 1 Chiang DT, Anozie A, Fleming WR, Kiroff GK. Comparative study on acute pancreatitis management. *ANZ J Surg* 2004; 74:218-221
- 2 Brivet FG, Emilie D, Galanaud P. Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death. Parisian study group on acute pancreatitis. *Crit Care Med* 1999; 27: 749-755
- 3 Yamauchi J, Shibuya K, Sunamura M, Arai K, Shimamura H, Motoi F, Takeda K, Matsuno S. Cytokine modulation in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8:195-203
- 4 Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9:401-410
- 5 Wereszczynska-Siemiatkowska U, Dabrowski A, Siemiatkowski A, Mroczko B, Laszewicz W, Gabryelewicz A. Serum profiles of E-selectin, interleukin-10, and interleukin-6 and oxidative stress parameters in patients with acute pan-

- creatitis and nonpancreatic acute abdominal pain. *Pancreas* 2003;26:144-152
- 6 Bhatia M. Novel therapeutic targets for acute pancreatitis and associated multiple organ dysfunction syndrome. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002;1:343-351
- 7 Yasuda H, Kataoka K, Ichimura H, Mitsuyoshi M, Iida T, Kita M, Imanishi J. Cytokine expression and induction of acinar cell apoptosis after pancreatic duct ligation in mice. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:637-644
- 8 Chen X, Wu H, Huang X, Wu X. The alteration of inflammatory cytokine during acute pancreatitis. *Huaxi Yike Daxue Xuebao* 2002;33:238-240
- 9 Pradier O, Gerard C, Delvaux A, Lybin M, Abramowicz D, Capel P, Velu T, Goldman M. Interleukin-10 inhibits the induction of monocyte procoagulant activity by bacterial lipopolysaccharide. *Eur J Immunol* 1993;23:2700-2703
- 10 Menger MD, Plusczyk T, Vollmar B. Microcirculatory derangements in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8:187-194
- 11 Warzecha Z, Dembinski A, Konturek PC, Ceranowicz P, Konturek SJ, Tomaszewska R, Schuppan D, Stachura J, Nakamura T. Hepatocyte growth factor attenuates pancreatic damage in caerulein-induced pancreatitis in rats. *Eur J Pharmacol* 2001;430:113-121
- 12 Gloor B, Todd KE, Lane JS, Rigberg DA, Reber HA. Mechanism of increased lung injury after acute pancreatitis in IL-10 knockout mice. *J Surg Res* 1998;80:110-114
- 13 Van Laethem JL, Eskinazi R, Louis H, Rickaert F, Robberecht P, Deviere J. Multisystemic production of interleukin 10 limits the severity of acute pancreatitis in mice. *Gut* 1998;43:408-413
- 14 Jin C, Ni Q, Zhang Q. Apoptosis of pancreatic acinar and expression of TNF-alpha mRNA, IL-10 mRNA in rats with acute pancreatitis. *Zhonghua Waike Zazhi* 2001;39:626-628
- 15 Demols A, Van Laethem JL, Quertinmont E, Degraef C, Delhay M, Geerts A, Deviere J. Endogenous interleukin-10 modulates fibrosis and regeneration in experimental chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G1105-1112
- 16 Deviere J, Le Moine O, Van Laethem JL, Eisendrath P, Ghilain A, Severs N, Cohard M. Interleukin 10 reduces the incidence of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2001;120:498-505
- 17 Minter RM, Ferry MA, Murday ME, Tannahill CL, Bahjat FR, Oberholzer C, Oberholzer A, LaFace D, Hutchins B, Wen S, Shinoda J, Copeland EM 3rd, Moldawer LL. Adenoviral delivery of human and viral IL-10 in murine sepsis. *J Immunol* 2001;167:1053-1059
- 18 Denham W, Denham D, Yang J, Carter G, MacKay S, Moldawer LL, Carey LC, Norman J. Transient human gene therapy: a novel cytokine regulatory strategy for experimental pancreatitis. *Ann Surg* 1998;227:812-820
- 19 王健, 易继林. 白介素-10 治疗急性胰腺炎的实验研究. *中国危重病急救医学* 2002;14:371-374
- 20 Warzecha Z, Dembinski A, Ceranowicz P, Konturek S, Tomaszewska R, Stachura J, Nakamura T, Konturek PC. Inhibition of cyclooxygenase-2 reduces the protective effect of hepatocyte growth factor in experimental pancreatitis. *Eur J Pharmacol* 2004;486:107-119
- 21 Zou WG, Wang DS, Lang MF, Jin DY, Xu DH, Zheng ZC, Wu ZH, Liu XY. Human interleukin 10 gene therapy decreases the severity and mortality of lethal pancreatitis in rats. *J Surg Res* 2002;103:121-126
- 22 Wang D, Jin D, Wu Z, Zou W, Xu D, Zheng Z, Liu X. Therapeutic effects of human interleukin 10 gene transfer on severe acute pancreatitis in rats, an experimental study. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2002;82:844-847
- 23 Cook JW, Karakozis S, Kim D, Provido H, Gongora E, Kirkpatrick JR. Interleukin-10 attenuates proinflammatory cytokine production and improves survival in lethal pancreatitis. *Am Surg* 2001;67:237-242
- 24 Mentula P, Kylanpaa ML, Kemppainen E, Jansson SE, Sarna S, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Plasma anti-inflammatory cytokines and monocyte human leucocyte antigen-DR expression in patients with acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:178-187
- 25 Han XC, Zhang YC, Wang Y, Jia MK. Clinical evaluation of serum interleukin 10 in patients with acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003;2:135-138
- 26 Simovic MO, Bonham MJ, Abu-Zidan FM, Windsor JA. Anti-inflammatory cytokine response and clinical outcome in acute pancreatitis. *Crit Care Med* 1999;27:2662-2665
- 27 Demols A, Deviere J. New frontiers in the pharmacological prevention of post-ERCP pancreatitis: the cytokines. *JOP* 2003;4:49-57

编辑 张海宁