

# 细胞因子与内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎关系的研究进展

李荣, 韩真

## ■背景资料

ERCP术后胰腺炎(PEP)是ERCP术后最常见、最严重的并发症之一,常导致住院时间的延长,费用增加,甚至危及患者的生命。但其发病机制仍未完全阐明,针对细胞因子介导的炎症级联反应是近年来研究的热点,有助于早期预测及时治疗PEP,为临床防治PEP提供新的思路。

李荣, 韩真, 皖南医学院弋矶山医院消化内科 安徽省芜湖市 241001

作者贡献分布: 本文综述由李荣完成; 韩真审校。

通讯作者: 韩真, 副教授, 主任医师, 241001, 安徽省芜湖市, 皖南医学院弋矶山医院消化内科。 hanzhen1028@hotmail.com

电话: 0553-5739316

收稿日期: 2011-05-22 修回日期: 2011-06-27

接受日期: 2011-07-05 在线出版日期: 2011-07-18

## Advances in understanding the role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Rong Li, Zhen Han

Rong Li, Zhen Han, Department of Gastroenterology, Yijishan Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui Province, China

Correspondence to: Associate Professor Zhen Han, Department of Gastroenterology, Yijishan Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui Province, China. hanzhen1028@hotmail.com

Received: 2011-05-22 Revised: 2011-06-27

Accepted: 2011-07-05 Published online: 2011-07-18

## Abstract

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is an important tool for the diagnosis and treatment of pancreatobiliary disease. Acute pancreatitis (AP) is the most common complication of ERCP. The pathogenesis of post-ERCP AP has not been completely elucidated. Recent studies suggest that inflammatory cytokines play an important role in the evolution of AP from mild to severe form. Identification of specific proinflammatory markers that can rapidly and reliably predict the progression of post-ERCP pancreatitis has been a major focus of research. Attempts to block the inflammatory cascade have been carried out by using an anti-inflammatory cytokine in some clinical trials. In this article, we will review the recent advances in understanding the role of cytokines in the pathogenesis of post-ERCP AP.

**Key Words:** Cytokine; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Acute pancreatitis

Li R, Han Z. Advances in understanding the role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(20): 2146-2152

## 摘要

内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是当前诊治肝、胆、胰疾病的重要手段之一。急性胰腺炎是ERCP术后最常见、最严重的并发症,目前其发病机制仍未完全阐明。近年来研究的普遍共识是炎性细胞因子在轻症胰腺炎向重症胰腺炎演进过程中发挥了重要作用,特异性的检测指标用于预测ERCP术后胰腺炎成了研究的热点,试图通过阻断炎症级联反应的抗炎因子用于预防治疗ERCP术后胰腺炎已进入临床试验阶段,本文对这方面的研究进展作一综述。

**关键词:** 细胞因子; 内镜逆行胰胆管造影; 急性胰腺炎

李荣, 韩真. 细胞因子与内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(20): 2146-2152  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2146.asp>

## 0 引言

内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)自1968年首次报道以来,是当前诊治肝、胆、胰疾病的重要手段之一。而ERCP术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)是ERCP术后最常见、最严重的并发症之一,文献报道发病率在1%-40%,随着ERCP的广泛开展及操作技术的成熟,在多项前瞻性研究中其发生率在5%-7%<sup>[1-5]</sup>。PEP的发生导致患者住院日的延长,费用的增加,甚至危及患者的生命,造成医患纠纷,成为困扰内镜医生的一大难题。目前PEP的确切发病机制仍未完全阐明,近年来研究的普遍共识是炎性细胞因子在轻症胰腺炎向重症胰腺炎演进过程中具有重要作用,本文将对这方面的研究进展作一综述。

## 1 PEP定义

PEP的定义至今仍有争议,尤其对于有胰性腹痛

## ■同行评议者

刘改芳, 主任医师, 河北医科大学第三医院消化内科

但血清淀粉酶位于临界高限或者有血清淀粉酶的升高但腹痛轻微, 不能明确是否为胰性腹痛者来说, 临床上判断较困难. 目前被多数学者采用的为1991年Cotton等<sup>[6]</sup>建议使用的PEP: ERCP术后当患者有持续24 h以上的胰性腹痛, 同时伴有血淀粉酶超过正常水平3倍以上时, 便可诊断. PEP的严重程度可根据患者住院治疗的天数或出现的并发症及进行的干预手段来判断. 轻度: 腹痛并伴有血清淀粉酶在24 h后超过正常值3倍以上, 需要治疗或延长住院时间2-3 d; 中度: 住院4-10 d; 重度: 住院超过10 d, 形成坏死或假性囊肿, 需引流治疗或外科介入.

## 2 炎症介质或细胞因子在PEP中的作用

1991年美国危重病医学及胸科学会(ACCP/SCCM)正式提出了全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的概念<sup>[7]</sup>. 人们逐渐认识到免疫异常在胰腺炎的病情恶化中起着关键作用. 近年来大量的研究表明<sup>[8,9]</sup>, PEP时病损的胰腺组织作为抗原或炎症刺激物激活巨噬细胞等炎症细胞, 释放大量的细胞因子, 并进而通过扳机样作用, 触发炎症介质瀑布样级联反应. 细胞因子网络和免疫功能紊乱很可能是PEP易从局部病变迅速发展为SIRS和多器官功能衰竭综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的实质所在. 同时SIRS的基本病理变化不仅是过度炎症反应, 而且还伴有内源性抗炎因子过度释放的代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS). 促炎因子与抗炎因子过量均可加重炎症损害, 导致SIRS失控, 对机体产生危害.

## 3 促炎因子

3.1 肿瘤坏死因子 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)是一种具有广泛生物学活性的非特异性炎症介质, 主要分为由活化T淋巴细胞产生的TNF- $\beta$ (又称淋巴毒素, lymphotoxin)和活化的单核细胞产生的TNF- $\alpha$ (又称恶病质素, cachectin). 虽然二者来源不同, 却具有相似的生物学活性. 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)时, 胰酶入血, 胰腺及胰周组织的破坏及继发感染等原因引起机体免疫系统的激活, 大量炎症介质的释放. 大鼠和小鼠实验性胰腺炎证实, TNF- $\alpha$ 是最早出现水平增高的炎症介质, 血清中TNF- $\alpha$ 活性的高低与胰腺组织损害程度密切相关. 其

作用机制包括: (1)参与IL-1 $\beta$ 、IL-6及TNF- $\alpha$ 自身的生成; (2)促使白细胞活化、黏附、诱导其脱颗粒, 释放溶酶体; (3)作用于血管内皮, 增加毛细血管通透性, 导致局部缺血和血栓形成, 损伤微循环; (4)激活炎症细胞, 上调细胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM), 刺激NO和氧自由基生成; (5)诱导腺泡细胞凋亡, 促使胰腺组织坏死. 血浆TNF- $\alpha$ 水平与AP严重程度呈正相关. 进一步研究发现, TNF- $\alpha$ 可通过2条信号转导途径参与AP的发病过程: 一是通过酪氨酸激酶-2信号转导途径, 使富含脯氨酸的酪氨酸激酶-2磷酸化, 从而破坏细胞骨架结构, 引起胰腺腺泡细胞凋亡; 二是通过蛋白激酶C信号转导途径, 使核因子 $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)活化, 进而引起一系列的炎症反应<sup>[10,11]</sup>. 多项动物实验研究认为, TNF- $\alpha$ 拮抗剂如依那普西、英夫利昔单抗可使大鼠实验性AP的严重程度减轻改善预后, 可用于治疗AP<sup>[12,13]</sup>. 而Buscaglia等<sup>[14]</sup>对8只犬分两组, 实验组4只术前1 d使用依那普西进行ERCP, 对照组4只只进行ERCP, 另有3只犬设为空白对照, 结果发现仅依那普西组1只犬分别在术后2 h和术后2 d出现TNF- $\alpha$ 轻微的上升, 其余均在基线, 故认为TNF- $\alpha$ 作为早期判断PEP严重程度的指标不如IL-6、IL-8、IL-10等细胞因子敏感. Kilciler等<sup>[15]</sup>研究发现ERCP术后12 h患者血清TNF- $\alpha$ 在并发PEP组较未并发PEP组明显升高, 而术前、术后24 h两组差异无显著性. 与此前Chen等<sup>[16]</sup>报道的术后8、24 h并发PEP组TNF- $\alpha$ 均显著升高相悖. 因此TNF- $\alpha$ 拮抗剂用于预防PEP仍有待进一步研究.

3.2 IL-6 IL-6是单核巨噬细胞和血管内皮细胞产生的重要炎症介质之一. 血清IL-6水平与胰腺的病理损害程度明显相关, 可作为预测胰腺病理变化的重要指标, 他的升高程度可以预示AP的严重性和预后. IL-6能使信号转导子及转录激活子-3(signal transducer and activator of transcription-3, STAT-3)磷酸化, 使之进入细胞核与DNA结合, 从而调节各种炎症介质(如细胞因子、黏附分子、NO合成酶和环氧合酶等)的转录, 在胰腺细胞的凋亡和肺损伤中发挥重要的作用. IL-6可以促进单核细胞和中性粒细胞的氧呼吸爆发; 可以刺激肝细胞产生急性期蛋白, 包括C反应蛋白、纤维蛋白原; 通过改变胞内G蛋白活性及上调多形核中性粒细胞(polymorphonuclear

■相关报道  
Kilciler等研究显示, 血清抗炎细胞因子IL-4在ERCP术后显著降低, 可与炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6一起作为预测PEP的指标.

### ■创新盘点

本文阐述了PEP发病过程中炎症因子和抗炎因子的变化水平,探讨了如何在发病早期维持二者的平衡,从而阻断瀑布样炎症反应,达到预防和治疗PEP的作用。

neutrophils, PMN)功能参与局部胰腺和全身多器官的损伤<sup>[17,18]</sup>。实验证实降低IL-6水平可显著改善实验动物胰腺的组织学评分。另外,血中IL-6的水平和心血管的功能关系密切。动物PEP模型中也证实IL-6的升高水平与病情严重程度呈正相关<sup>[14]</sup>。Oezcueruemez-Porsch等<sup>[19]</sup>评估了94位行ERCP的患者,12位发生了PEP,评价指标有TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-10、IL-6等,发现只有IL-10、IL-6与临床症状如疼痛评分、病程有明显关系。而Kaw等<sup>[20]</sup>的研究进一步证实PEP患者的CRP水平和IL-6水平与PEP的严重程度正相关。

3.3 IL-8 AP患者血清IL-8浓度升高,在伴全身并发症的急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者尤为明显,故又称为中性粒细胞激活因子或粒细胞趋化因子。IL-1和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是刺激IL-8分泌的主要诱导剂,IL-2, IL-7, 细胞集落刺激因子等细胞因子对IL-8的产生有正调节作用。IL-8的主要功能为趋化多种细胞参与炎症反应,特别是能趋化和激活中性粒细胞,促使中性粒细胞释放弹力蛋白酶和呼吸爆发,产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),释放超氧化物、弹性蛋白酶和溶酶体酶等多种活性物质,引起组织损伤,并发症发生。Dambrauskas等<sup>[21]</sup>进行的一项前瞻性调查显示,IL-8在AP患者较健康对照组升高,差异有显著性,但其显著性不如IL-6和巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)。Blanchard等<sup>[22]</sup>提出假设细胞因子主要由胰腺实质产生,胰管上皮细胞是最有可能被有害因素造成损伤的细胞。ERCP、胆石通过时均会造成其损伤。他们将CAPAN-I、CAPAN-2细胞与内毒素或TNF- $\alpha$ 一起培养孵育,取上清液用ELISA分析,发现其产生的主要细胞因子有IL-1、IL-6、IL-8电泳迁移率分析证明细胞NF- $\kappa$ B的活性增强。研究者发现细胞产生的IL-1并不多。内毒素与TNF- $\alpha$ 刺激后CAPAN-1细胞均能产生IL-6与IL-8,并且呈浓度相关性,而CAPAN-2细胞只对TNF- $\alpha$ 反应产生浓度依赖性的IL-6与IL-8。从这些发现可以推测胰管细胞通过产生大量的细胞因子在胰腺炎的发病机制中起着重要的作用。另外,Novovic等<sup>[23]</sup>在酒精和胆结石诱导的AP炎症介质的研究中发现,胆结石诱导的AP患者,轻症AP(mild acute pancreatitis, MAP)患者IL-8水平远远低于SAP患者;而在MAP,酒精性AP要比胆石症诱导的AP患者拥有更高的IL-8水平。以此为依据,以人群为基础的调查研

究发现IL-8血清值对病因学存在显著影响,即个体循环中增加的IL-8水平与其酒精消耗量水平成比例关系,因此也就能解释为何酒精性AP患者拥有更高的IL-8水平,也证实了IL-8与急性肝损伤有关。我国台湾学者对78例行ERCP治疗的患者进行了前瞻性的研究发现,并发PEP的患者血清IL-6、IL-8水平在ERCP术后8、24 h较未并发AP组显著升高,但其预测病情严重程度不如IL-6<sup>[16]</sup>。

3.4 IL-18 IL-18是驱使辅助性T淋巴细胞(helper lymphocyte 1, Th1)细胞反应的细胞因子,主要由单核巨噬细胞产生,IL-18通过CD8+淋巴细胞浸润胰腺表达,利用白细胞黏附内皮,因而刺激ICAM-1和E选择素,其主要功能之一是刺激Th1细胞因子的合成,特别是IL-1 $\beta$ 、IL-8和TNF- $\alpha$ 的合成,可以与IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 相互诱生,上调黏附分子ICAM-1、VCAM的表达;诱导IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和巨噬细胞炎症蛋白-1(macrophage inflammatory protein, MIP-1)的表达;上调NF- $\kappa$ B的表达和活性,并能特异抑制IL-10的释放,引起炎症级联反应,参与中性粒细胞的黏附、渗出,加重炎症反应并引起内皮细胞损伤,导致毛细血管渗漏,间质水肿和微循环障碍,造成肺部及全身性组织损害。在此过程中,也启动了抗炎细胞因子的释放,形成代偿性抗炎反应综合征。他们之间的对抗决定着SAP中多脏器功能不全发生与否。在SAP的早期,炎症细胞因子的增高更为明显,更容易发生SIRS,导致MODS的发生。SAP与脓毒症都有SIRS这一病理生理过程,国内学者在对脓毒症的研究中发现IL-18水平可作为早期判断SIRS的指标,是一种有价值的免疫学监测指标,并且在AP相关肝损伤时表达上调<sup>[24-26]</sup>。AP时,ICAM-1在中性粒细胞和单核巨噬细胞的表达增加,黏附分子数量的增加先于呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)肺部浸润的发展,可以导致内皮功能障碍,决定中性粒细胞和单核细胞在毛细血管表面的渗透性。Kast等<sup>[27]</sup>研究认为,IL-18是AP时胰腺损伤和全身并发症,如低血压和多脏器功能障碍的炎症介质之一。因此IL-18是胰腺炎时非常重要的指标之一,主要表现在:(1)许多其他炎症介质是继IL-18之后产生的;(2)许多药物前临床试验和实验研究显示能降低活化IL-18的形成;(3)AP早期死亡的原因多是由于SIRS,而IL-18是一个重要的驱动力。同时,AP患

者同慢性胰腺炎患者相比, IL-18值呈5倍增加, 且腹水含有大量的IL-18, 胰腺组织免疫组织化学也显示IL-18增加. 随着IL-18水平升高, 多器官功能障碍变得越来越普遍, 其水平大致与AP的严重性成比例. 但目前难确定的是IL-18的增高是否预示着临床病情恶化及其与PEP的关系仍有待进一步研究.

**3.5 血小板活化因子** 很多血管活性物质如血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)、内皮素(endothelin, ET)、缓激肽等均在胰腺微循环障碍中发挥着重要作用. PAF作为AP最关键的强效脂质性炎症介质, 在加重胰腺微循环障碍, 诱导胰腺持续缺血、坏死的同时, 又在促进急性炎症反应中起到了中心枢纽的作用. PAF介导AP的机制可能是: (1)活化血小板, 促使血小板黏附、聚集和血栓形成, 导致胰腺的血流灌注不足, 胰腺微循环障碍, 继而缺血、缺氧、坏死; (2)刺激其他细胞因子及炎症介质, 并形成细胞因子间网络调控, 加重组织破坏; (3)导致胰腺内游离 $\text{Ca}^{2+}$ 水平升高, 损伤细胞, 促进胰酶分泌和活化; (4)损伤肠道屏障, 导致细菌易位, 诱发肠源性感染和内毒素血症; (5)启动和促进中性粒细胞与内皮细胞间的相互作用, 促进中性粒细胞和淋巴细胞进入组织间隙; (6)与中性粒细胞表面受体结合, 激活其氧化代谢功能, 释放超氧化物, 促进白细胞黏附和聚集; (7)具有类似乙酰胆碱的作用, 增加胰酶分泌<sup>[28]</sup>. AP时PAF增加血管的通透性, 液体渗出, 导致浆膜腔积液, 血容量不足, 引起低血压、休克, 循环障碍, 肾脏血流量减少, 导致肾前性急性肾衰; 肺脏毛细血管通透性增加, 液体渗出, 导致肺间质水肿, ARDS的发生; 脑血管通透性增加, 引起脑水肿, 颅内压增高, 诱发胰性脑病的发生; 肠道的微循环屏障破坏, 导致细菌易位, 菌群失调; 微循环障碍又进一步刺激PAF的产生, 加重病情的发展. 实验研究发现血小板活化因子受体拮抗剂(platelet-activating factor receptor antagonists, PAF-RA)可减少局部器官和全身炎症反应, 预防性使用PAF-RA可减轻PAF介导的炎症损伤和改善AP预后<sup>[29]</sup>. 可能也是NSAIDs用于预防PEP作用机制之一<sup>[30]</sup>. 而一项多中心的随机双盲安慰剂对照实验却发现, 使用重组的血小板活化因子N-乙酰水解酶(recombinant PAF acetylhydrolase, rPAF-AH)并不能使高危患者PEP发生率减少<sup>[31]</sup>.

**3.6 MIF** MIF在1966年作为来源于活化的T淋巴细胞的具有阻止巨噬细胞在炎症部位自由移

动功能的细胞因子被首次发现. 一些研究表明, MIF在严重感染性疾病(如败血症)的发病过程中发挥着重要作用, 是先天性免疫和获得性免疫的重要调节因子, 是宿主抵抗致病微生物免疫防御系统和应激反应系统中不可缺少的成员, 且MIF具有细胞因子、激素、酶三重功能, 在各种细胞如单核细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞、垂体促肾上腺皮质细胞及上皮细胞中表达, 对糖皮质激素具有拮抗调节作用, 参与宿主免疫及炎症反应<sup>[32,33]</sup>. 最近, MIF在许多炎症性疾病发病过程中的作用被陆续发现, 在许多疾病如败血症、风湿性关节炎、支气管哮喘中血清MIF含量升高, 而且有报道发现MIF含量在ARDS患者的血清及气管肺泡灌洗液中升高, 给予抗MIF抗体可提高实验动物败血症模型的生存率<sup>[34,35]</sup>. MIF作为先天性免疫和获得性免疫的重要调节因子, 在免疫过程中, 不仅有抑制巨噬细胞游走、黏附、吞噬和聚集的功能, 还促进其在炎症局部浸润、增生、激活, 通过调节细胞信号转导, 促进某些细胞因子的表达同时使NO释放增加和A2的表达增强, 产生促炎作用. Sakai等<sup>[36]</sup>在研究MIF与急性胰腺炎关系时发现: 在牛磺胆酸大鼠胰腺炎模型(TCA胰腺炎)的血清及腹水中MIF含量迅速升高后缓慢下降, 蛙皮素所致大鼠胰腺炎模型的腹水中MIF低水平升高, MIF含量在TCA胰腺炎肺组织中升高, 但在胰腺和肝脏含量无变化, 用预防性的抗MIF治疗可明显TCA胰腺炎大鼠生存率, SAP患者的血清MIF水平明显高于MAP患者及健康人群, 因此他们认为MIF与重症急性胰腺炎及其肺损伤相关. 梁勇等<sup>[37]</sup>比较了急性水肿性胰腺炎(acute edematous pancreatitis, AEP)大鼠与急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP)大鼠血清MIF水平发现各时点ANP组血清MIF水平都明显高于AEP组, 表明MIF水平可能与疾病严重程度相关. Dambrauskas等<sup>[21]</sup>对108例发病72 h内的诊断为AP的患者进行了前瞻性的研究, 检测了25种不同的炎症因子或炎症介质的mRNA的表达并与18名健康人作对照, 发现AP时多种炎症介质升高, 而IL-6和MIF在两组中差异最显著, 提出了可将IL-6和MIF作为早期评价AP严重程度的指标的设想. 但MIF在PEP中的表达目前知之甚少, 有待我们进一步研究.

**3.7 其他促炎因子** 如黏附分子、内皮素、NO、IL-12、干扰素- $\gamma$ 等均在AP的发生发展过程中发挥不同的作用, 而他们在PEP中的作用也将是我

#### ■应用要点

结合其他临床指标, 细胞因子可作为敏感指标早期预测PEP, 进而对高危人群早期干预. 而且, 炎症因子拮抗剂及抗炎因子也是未来防治PEP的方向.

### ■同行评价

本文选题新颖,思路表达清晰,具有一定的临床和科研价值。

们今后研究的方向。

## 4 抗炎因子

**4.1 IL-10** IL-10是一种单链糖蛋白,主要由Th2细胞产生,是一种重要的内源性抗炎细胞因子,能抑制单核巨噬细胞合成和表达TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6及IL-8等,减轻组织炎症;并能抑制Th1细胞产生干扰素- $\gamma$ ,抑制免疫反应。在SAP时,IL-10主要功能是抑制单核-巨噬细胞释放促炎细胞因子,在阻止该病发展、判断预后及治疗中发挥着重要作用。Kaya等<sup>[38]</sup>的研究结果表明,血清IL-10浓度能够反映AP的严重程度,IL-10是一个早期预测AP预后的有用变量。SAP患者血清IL-10浓度降低提示免疫系统应答反应减弱,增强IL-10的释放是AP早期治疗的一种方法。康迎新等<sup>[39]</sup>的研究证实,在AP患者,血清TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-18均于起病第1天内升至较高水平,随着治疗呈下降趋势。MAP组于第10天降至正常水平。血清IL-10在MAP组中最高,血清TNF- $\alpha$ 、IL-18在SAP组中最高。在SAP组中,作为促炎性细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-18释放过度,而作为抗炎性细胞因子IL-10相对不足,更易导致炎症反应综合征的发生;而在MAP组中,IL-10在初期即达到高峰,在促炎与抗炎中更易达到平衡状态。炎症反应综合征发生的几率降低。Davière等<sup>[40]</sup>的研究发现使用IL-10可以减轻PEP的发生率,而Sherman等<sup>[41]</sup>则认为IL-10不能用于预防PEP且使风险增加,导致免疫抑制,出现二次感染。

**4.2 IL-4** IL-4主要由Th2细胞产生,是一种抗炎细胞因子,能够阻止巨噬细胞的聚集和激活,阻止TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的产生,增强IL-1 $\beta$ 受体拮抗剂的表达。Zhang等<sup>[42]</sup>发现,在大鼠SAP造模前给予IL-4能增强胰腺衰变加速因子(decay accelerating factor, DAF)和同源性限制因子(homologous restriction factor, HRF)的表达,造模后给予IL-4能增强DAF表达,无论在SAP造模前还是造模后给予IL-4,胰腺坏死程度均显著减轻,提示IL-4能通过增强胰腺内DAF和HRF的表达来控制SAP的恶化和减少胰腺坏死。Shen等<sup>[43]</sup>监测了62例SAP患者入院第3、7、14 d的促抗炎因子水平,发现出现感染及MODS患者血清IL-4、IL-10水平在第3、7天缓慢上升,第14天达峰值,而TNF- $\alpha$ 、IL-6在第3、7天显著上升,第14天几乎耗尽,因而认为,IL-4、IL-10等抗炎因子的大量释放导致SAP后期免疫失衡,致使CARS的发

生,二次感染的出现。Kilciler等<sup>[15]</sup>监测了45例行ERCP治疗患者(其中7例并发了术后胰腺炎)的血清IL-4、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-2水平,发现术后24 h并发PEP组IL-4水平较未并发PEP组显著降低,而IL-2在术前术后无显著差别,并认为IL-4可以同TNF- $\alpha$ 、IL-6一起用于实验室监测PEP的指标。

**4.3 其他抗炎介质** 其他如瘦素、血晶素、IL-2、IL-11等均在AP发生发展过程中发挥着重要的抗炎作用,而在PEP发病及治疗过程中的作用,目前研究甚少,仍有待于进一步探讨。

## 5 结论

虽然PEP的发病机制尚未明确,但细胞因子所介导的炎症级联反应发挥了重要的作用,并由此产生了炎症放大效应导致SIRS和MODS的发生以及促抗炎因子的失衡导致CARS,二次打击的出现。目前促炎因子拮抗剂以及抗炎因子预防治疗PEP疗效以及能否用来预测PEP仍有争议,主要可能是由于不同的病理阶段不同的细胞因子起主导作用,而且各种因子之间的相互作用十分微妙、复杂,单单针对一种因子的监测和治疗,无法平衡整个细胞因子网络,以及如何选择合适的监测及治疗时机也是问题。因此,如何维护促抗炎因子的平衡及其在PEP中的作用仍有待进一步研究。

## 6 参考文献

- 1 Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, Overby CS, Aas J, Ryan ME, Bochna GS, Shaw MJ, Snady HW, Erickson RV, Moore JP, Roel JP. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425-434
- 2 Frank CD, Adler DG. Post-ERCP pancreatitis and its prevention. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 680-688
- 3 Cooper ST, Slivka A. Incidence, risk factors, and prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 259-276, vii-viii
- 4 Andriulli A, Clemente R, Solmi L, Terruzzi V, Suriani R, Sigillito A, Leandro G, Leo P, De Maio G, Perri F. Gabexate or somatostatin administration before ERCP in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: a multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 488-495
- 5 Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, Ryan M, Parker H, Frakes JT, Fogel EL, Silverman WB, Dua KS, Aliperti G, Yaksh P, Uzer M, Jones W, Goff J, Lazzell-Pannell L, Rashdan A, Temkit M, Lehman GA. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 139-147
- 6 Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic

- sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-393
- 7 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874
- 8 Sharif S, Broman M, Babcock T, Ong E, Jho D, Rudnicki M, Helton WS, Espat NJ. A priori dietary omega-3 lipid supplementation results in local pancreatic macrophage and pulmonary inflammatory response attenuation in a model of experimental acute edematous pancreatitis (AEP). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 271-276
- 9 Chan YC, Leung PS. Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research. *Pancreas* 2007; 34: 1-14
- 10 Satoh A, Gukovskaya AS, Edderkaoui M, Daghighian MS, Reeve JR, Shimosegawa T, Pandol SJ. Tumor necrosis factor-alpha mediates pancreatitis responses in acinar cells via protein kinase C and proline-rich tyrosine kinase 2. *Gastroenterology* 2005; 129: 639-651
- 11 张超贤, 郭晓凤, 秦咏梅. 黄芪注射液对急性胰腺炎大鼠NF- $\kappa$ B活性、NF- $\kappa$ B及TNF- $\alpha$  mRNA表达的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1051-1055
- 12 Malleo G, Mazzon E, Genovese T, Di Paola R, Muià C, Centorrino T, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. Etanercept attenuates the development of cerulein-induced acute pancreatitis in mice: a comparison with TNF-alpha genetic deletion. *Shock* 2007; 27: 542-551
- 13 Oruc N, Ozutemiz AO, Yukselen V, Nart D, Celik HA, Yuce G, Batur Y. Infliximab: a new therapeutic agent in acute pancreatitis? *Pancreas* 2004; 28: e1-e8
- 14 Buscaglia JM, Simons BW, Prosser BJ, Ruben DS, Giday SA, Magno P, Clarke JO, Shin EJ, Kalloo AN, Kantsevov SV, Gabrielson KL, Jagannath SB. Etanercept, a TNF-alpha binding agent, is ineffective in the prevention of post-ERCP pancreatitis in canines. *JOP* 2008; 9: 456-467
- 15 Kilciler G, Musabak U, Bagci S, Yesilova Z, Tuzun A, Uygun A, Gulsen M, Oren S, Oktenli C, Karaeren N. Do the changes in the serum levels of IL-2, IL-4, TNFalpha, and IL-6 reflect the inflammatory activity in the patients with post-ERCP pancreatitis? *Clin Dev Immunol* 2008; 2008: 481560
- 16 Chen CC, Wang SS, Lu RH, Lu CC, Chang FY, Lee SD. Early changes of serum proinflammatory and anti-inflammatory cytokines after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas* 2003; 26: 375-380
- 17 Chao KC, Chao KF, Chuang CC, Liu SH. Blockade of interleukin 6 accelerates acinar cell apoptosis and attenuates experimental acute pancreatitis in vivo. *Br J Surg* 2006; 93: 332-338
- 18 Severgnini M, Takahashi S, Rozo LM, Homer RJ, Kuhn C, Jhung JW, Perides G, Steer M, Hassoun PM, Fanburg BL, Cochran BH, Simon AR. Activation of the STAT pathway in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: L1282-L1292
- 19 Oezcuerez-Porsch M, Kunz D, Hardt PD, Fadgyas T, Kress O, Schulz HU, Schnell-Kretschmer H, Temme H, Westphal S, Luley C, Kloe HU. Diagnostic relevance of interleukin pattern, acute-phase proteins, and procalcitonin in early phase of post-ERCP pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1763-1769
- 20 Kaw M, Singh S. Serum lipase, C-reactive protein, and interleukin-6 levels in ERCP-induced pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 435-440
- 21 Dambrauskas Z, Giese N, Gulbinas A, Giese T, Berberat PO, Pundzius J, Barauskas G, Friess H. Different profiles of cytokine expression during mild and severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1845-1853
- 22 Blanchard JA, Barve S, Joshi-Barve S, Talwalker R, Gates LK. Cytokine production by CAPAN-1 and CAPAN-2 cell lines. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 927-932
- 23 Novovic S, Andersen AM, Ersbøll AK, Nielsen OH, Jorgensen LN, Hansen MB. Proinflammatory cytokines in alcohol or gallstone induced acute pancreatitis. A prospective study. *JOP* 2009; 10: 256-262
- 24 刘京衢, 何忠杰, 林洪远, 姚永明, 盛志勇. 创伤患者外周血白细胞介素-18水平与脓毒症演变规律的相关分析. *中华急诊医学* 2004; 13: 90-91
- 25 Sun RQ, Zhang SL. The value of serum interleukin-18 and 10 in the evaluation of severity and prognosis in the early stage of sepsis. *Zhongguo Weizhongbing Jijiu Yixue* 2011; 23: 299-301
- 26 李敏利, 朱人敏, 张晓华, 史薇, 杨妙芳, 季洪赞, 郭婧芸. JAK/STAT信号通路在胰弹性蛋白酶诱导大鼠Kupffer细胞分泌IL-18中的作用. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 877-881
- 27 Kast RE. Ritonavir and disulfiram may be synergistic in lowering active interleukin-18 levels in acute pancreatitis, and thereby hasten recovery. *JOP* 2008; 9: 350-353
- 28 Xia SH, Hu CX, Zhao ZL, Xia GD, Di Y. Significance of platelet activating factor receptor expression in pancreatic tissues of rats with severe acute pancreatitis and effects of BN52021. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2992-2998
- 29 Chen C, Xia SH, Chen H, Li XH. Therapy for acute pancreatitis with platelet-activating factor receptor antagonists. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4735-4738
- 30 王钧, 白飞虎, 周毅. NSAIDs预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1356-1359
- 31 Sherman S, Alazmi WM, Lehman GA, Geenen JE, Chuttani R, Kozarek RA, Welch WD, Souza S, Pribble J. Evaluation of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase for reducing the incidence and severity of post-ERCP acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 462-472
- 32 Brenner T, Hofer S, Rosenhagen C, Steppan J, Lichtenstern C, Weitz J, Bruckner T, Lukic IK, Martin E, Bierhaus A, Hoffmann U, Weigand MA. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) and manganese superoxide dismutase (MnSOD) as early predictors for survival in patients with severe sepsis or septic shock. *J Surg Res* 2010; 164: e163-e171
- 33 Han C, Lin Y, Shan G, Zhang Z, Sun X, Wang Z, Wei C, Deng Y, Zhang L, Bu L, Shao D, Wang H. Plasma concentration of malaria parasite-derived macrophage migration inhibitory factor in uncomplicated malaria patients correlates with parasitemia and disease severity. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17: 1524-1532
- 34 Calandra T, Echtenacher B, Roy DL, Pugin J, Metz CN, Hültner L, Heumann D, Männel D, Bucala R, Glauser MP. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. *Nat Med* 2000; 6: 164-170
- 35 Zhang ZH, Chen XH, Lin PY, Jiang HL, Xiong XM, Zhu YC. [Role of macrophage migration inhibitory

- factor in mice with sepsis and after effect of its intervention]. *Zhongguo Weizhongbing Jijiu Yixue* 2009; 21: 481-484
- 36 Sakai Y, Masamune A, Satoh A, Nishihira J, Yamagiwa T, Shimosegawa T. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 725-736
- 37 梁勇, 周总光, 金晶, 李石沙, 王蓉. 急性胰腺炎大鼠模型巨嗜细胞移动抑制因子(MIF)表达变化规律的研究. *华西医学* 2005; 20: 84-85
- 38 Kaya E, Dervisoglu A, Polat C. Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3090-3094
- 39 康迎新, 王先坤, 李培武, 张代成. 血清白细胞介素10、白细胞介素18在急性胰腺炎中的变化及意义. *兰州大学学报(医学版)* 2007; 33: 24-26
- 40 Devière 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
- 41 Sherman S, Cheng CL, Costamagna G, Binmoeller KF, Puespoek A, Aithal GP, Kozarek RA, Chen YK, Van Steenberg W, Tenner S, Freeman M, Monroe P, Geffner M, Deviere J. Efficacy of recombinant human interleukin-10 in prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in subjects with increased risk. *Pancreas* 2009; 38: 267-274
- 42 Zhang C, Ge CL, Guo RX, He SG. Effect of IL-4 on altered expression of complement activation regulators in rat pancreatic cells during severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6770-6774
- 43 Shen Y, Cui N, Miao B, Zhao E. Immune dysregulation in patients with severe acute pancreatitis. *Inflammation* 2011; 34: 36-42

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》外文字符标准

**本刊讯** 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成t/2或T, V<sub>max</sub>不能写Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, V<sub>d</sub>, T<sub>1/2</sub> CI等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.