

· 临床研究 ·

急性胰腺炎患者血清 IL-35、IL-33 及 Ang-2 水平变化及意义

张红英, 杨芬, 张鸿, 张怡

陕西省人民医院重症医学科, 陕西 西安 710068

摘要: **目的** 观察急性胰腺炎患者血清中白细胞介素(IL)-35、IL-33 及血管生成素 2(Ang-2)水平的变化,研究其临床意义。**方法** 选择 2015 年 8 月至 2017 年 3 月收治的 102 例急性胰腺炎患者,其中轻度患者(MAP 组)53 例,重度患者(SAP 组)49 例;另设同期健康体检者 55 例为对照组。应用酶联免疫吸附法检测入院后第 1、3、7 天血清中 IL-35、IL-33 和 Ang-2 水平,并进行分析。**结果** 高脂性、胆源性、酒精性和特发性等不同病因之间 IL-35、IL-33 和 Ang-2 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。入院后第 1、3、7 天血清 IL-35、IL-33 和 Ang-2 水平在 MAP 组、SAP 组和对照组三组间比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),且 SAP 组在同时点明显高于 MAP 组($P < 0.05$)。**结论** IL-35、IL-33、Ang-2 在急性胰腺炎患者中均呈高水平,且与病情严重程度相关,血清 IL-35、IL-33 和 Ang-2 有望作为急性胰腺炎病情和预后评估的指标。

关键词: 急性胰腺炎; 白细胞介素-35; 白细胞介素-33; 血管生成素 2; 预后

中图分类号: R 576 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)08-1070-04

Changes and significance of serum IL-35, IL-33 and Ang-2 levels in patients with acute pancreatitis

ZHANG Hong-ying, YANG Fen, ZHANG Hong, ZHANG Yi

Department of Intensive Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710068, China

Abstract: Objective To observe the changes of serum levels of interleukin (IL) -35, IL-33 and angiotensin-2 (Ang-2) in patients with acute pancreatitis (AP) and their clinical significance. **Methods** A total of 102 AP patients treated from August 2015 to March 2017 were selected, including 53 patients with mild acute pancreatitis (MAP group) and 49 patients with severe acute pancreatitis (SAP group). In the same period, 55 healthy subjects were set as control group. At the 1st, 3rd and 7th day after admission, Using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), the serum levels of IL-35, IL-33 and Ang-2 were detected. **Results** There were no significant differences in the levels of IL-35, IL-33 and Ang-2 among different etiological groups of AP, such as hyperlipidemia, biliary origin, alcoholism and idiopathy ($P > 0.05$). At the 1st, 3rd and 7th day after admission, there were significant differences in the serum levels of IL-35, IL-33 and Ang-2 among three groups ($P < 0.01$), and IL-35, IL-33 and Ang-2 levels in SAP group were significantly higher than those in MAP group at the same time point ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum IL-35, IL-33 and Ang-2 are at a high level in patients with AP and are related to the severity of disease. Serum IL-35, IL-33 and Ang-2 can be used as indicators for evaluating the condition and prognosis of patients with acute pancreatitis.

Key words: Acute pancreatitis; Interleukin-35; Interleukin-33; Angiotensin-2; Prognosis

急性胰腺炎是临床常见消化道急症之一,以急性炎症反应为特征,临床上可以分为轻度和重度急性胰腺炎。轻度急性胰腺炎并发症少,病死率低,而重度急性胰腺炎会引起多脏器功能衰竭,病死率高达 40%^[1]。因此早期区分急性胰腺炎的严重程度,尤其是识别重症患者对于提供最佳治疗方案和改善预

后具有重要作用^[2]。血管生成素 2(Ang-2)是一种新的内皮生长因子,主要由内皮细胞分泌,其主要作用是破坏血管内皮细胞的稳定性和促进炎症反应^[3]。白细胞介素(IL)-35 是白介素家族的新成员,可以对抗促炎介质,维持机体正常的炎症因子平衡^[4]。IL-33 是 IL-1 家族的新成员,是一种具有多向性效应的

促炎性细胞因子,与其受体-瘤变抑制因子 2 (ST2) 结合后能激活炎症瀑布反应^[5]。有关 IL-35、IL-33 和 Ang-2 联合检测与急性胰腺炎关系的研究国内尚未见报道,本研究旨在探讨 IL-35、IL-33 及 Ang-2 在急性胰腺炎患者血清中的表达及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 8 月至 2017 年 3 月收治的 102 例急性胰腺炎患者,其中胆源性 54 例 (52.94%),高脂性 34 例 (33.33%),酒精性 8 例 (7.84%),特发性 6 例 (5.88%)。其中轻症患者 (MAP 组) 53 例,男 27 例,女 26 例;年龄 (45.65 ± 7.32) 岁。重症患者 (SAP 组) 49 例,男 27 例,女 22 例;年龄 (47.36 ± 8.57) 岁。设同期健康体检者 55 例为对照组,男 30 例,女 25 例;年龄 (43.82 ± 6.74) 岁。所有患者均为发病 24 h 内就诊,符合《中国急性胰腺炎诊治指南》的诊断标准^[6],排除其他急腹症,排除各种急、慢性感染、创伤、手术、自身免疫性、恶性肿瘤以及心、肺、肝、肾、内分泌系统的疾病。所有患者入院后给予禁食、胃肠减压和静脉输液等治疗,并完善相关的生化和 CT 等影像学检查。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均已签署知情同意书。三组研究对象的年龄、性别比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法 急性胰腺炎患者于入院后即刻、第 3 天、第 7 天,对照组于入院后即刻采集静脉血 5 ml,注入含有 EDTA 抗凝的真空管中,4 °C 静置 4 h,待血清析出后,3 000 r/min 离心 5 min,分离出血清,置于 -80 °C 保存待测。检测按照双抗体夹心 ELISA 试剂盒说明书进行操作,Ang-2 试剂盒由易默(北京)生物技术有限公司提供, MK3 型酶标仪由美国赛默飞世尔公司提供。具体检测方法:将标准品和待测样品各 100 μl 加入反应孔中,37 °C 孵育 2 h 后洗板,加入生物素标记的酶标试剂 37 °C 孵育 1 h 后洗板,加入 HRP 标记的链霉素亲和素,37 °C 孵育 45 min 后洗板,加入显色液室温反应 30 min,加入终止液,于 450 nm 波长读取吸光度值,据吸光度值在标准曲线查得相应的浓度。分别测定 MAP 组、SAP 组和正常对照组的 IL-35、IL-33 和 Ang-2 水平,并分析其与疾病严重程度和预后的关系。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较方差齐时采用单因素方差分析,进一步的两两之间比较采用 LSD-*t* 法;方差不齐者采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,进一步两两之间的比较采用 Nemenyi 检验;计数资料比

较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各种病因之间 IL-35、IL-33、Ang-2 水平的比较 血清 IL-35、IL-33、Ang-2 水平在高脂性、胆源性、酒精性和特发性等不同病因之间比较,差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 各组血清 IL-35 水平的变化 第 1 天血清 IL-35 水平在三组间比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$); SAP 组、MAP 组血清 IL-35 水平随时间延长逐渐下降,第 1 天最高,第 7 天最低;同时间点组间比较, SAP 组明显高于 MAP 组 (P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 各组血清 IL-33 水平的变化 第 1 天血清 IL-33 水平在三组间比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$); SAP 组、MAP 组血清 IL-33 水平在第 1、3、7 天无明显变化;同时间点组间比较, SAP 组均显著高于 MAP 组 (P 均 < 0.05)。见表 3。

2.4 各组血清 Ang-2 水平变化 第 1 天血清 Ang-2 的水平三组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); MAP 组随时间延长逐渐下降, SAP 组在第 3 天较第 1 天下降,第 7 天又再次升高;同时间点组间比较, SAP 组均显著高于 MAP 组 (P 均 < 0.05)。见表 4。

表 1 血清 IL-35、IL-33、Ang-2 水平在不同病因之间的比较 ($\bar{x} \pm s$)

病因	例数	IL-35 (ng/ml)	IL-33 (pg/ml)	Ang-2 (pg/ml)
胆源性	54	5.21 ± 0.64	1587.24 ± 215.33	1538.79 ± 187.53
高脂性	34	5.67 ± 1.05	1659.27 ± 163.29	1619.85 ± 192.38
酒精性	8	5.48 ± 0.74	1649.78 ± 159.27	1580.49 ± 137.65
特发性	6	5.52 ± 0.82	1702.90 ± 179.83	1647.28 ± 142.39
F/H 值		2.28	1.40	1.68
P 值		0.08	0.25	0.18

表 2 各组血清 IL-35 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-35 (ng/ml)		
		第 1 天	第 3 天	第 7 天
SAP 组	49	7.54 ± 1.72 ^a	6.24 ± 0.68	4.36 ± 0.53
MAP 组	53	3.78 ± 0.62 ^{ab}	3.37 ± 0.42 ^b	2.28 ± 0.27 ^b
对照组	55	2.09 ± 0.26		
F/H 值		370.37	1016.54	591.32
P 值		0.00	0.00	0.00

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与同时点 SAP 组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 各组血清 IL-33 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-33 (pg/ml)		
		第 1 天	第 3 天	第 7 天
SAP 组	49	2278.64 ± 341.25 ^a	2179.62 ± 387.54	1902.45 ± 418.39
MAP 组	53	1398.72 ± 415.69 ^b	1462.55 ± 314.88 ^b	1436.77 ± 305.29 ^b
对照组	55	1275.38 ± 308.52		
F/H 值		118.60	102.01	45.31
P 值		0.00	0.00	0.00

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与同时点 SAP 组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 4 各组血清 Ang-2 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Ang-2 (pg/ml)		
		第 1 天	第 3 天	第 7 天
SAP 组	49	2458.04 ± 347.35 ^a	1689.67 ± 176.34	2102.85 ± 238.44
MAP 组	53	1368.82 ± 275.39 ^{ab}	1062.75 ± 164.83 ^b	904.68 ± 135.43 ^b
对照组	55	1015.28 ± 148.32		
F/H 值		406.59	269.94	699.99
P 值		0.00	0.00	0.00

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与同时点 SAP 组比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

急性胰腺炎是临床最常见的胰腺疾病,其发病率逐年增多,位于急腹症的第 3 位^[7]。其发病机制非常复杂,病情发展受多种因素的影响,其中炎症介质在其发病中的地位越来越重要。急性胰腺炎的早期炎症介质和细胞因子产生瀑布样级联反应,导致免疫系统过度激活,引起全身炎症反应综合征,也是其病情恶化、诱发多脏器功能衰竭和死亡的主要原因^[8]。

研究表明,促炎性细胞因子如 IL-1、IL-6、IL-8、IL-18、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等在重症急性胰腺炎中升高的更为明显^[9]。抗炎性细胞因子如 IL-10、IL-1 受体拮抗剂、可溶性 IL-2 受体的水平等也在重症急性胰腺炎中比轻度急性胰腺炎更高^[10]。本研究结果也表明,血清 IL-35、IL-33 和 Ang-2 水平在急性胰腺炎患者中明显高于正常对照者,而 SAP 患者又明显高于 MAP 患者。入院时 IL-35、IL-33 和 Ang-2 水平最高,IL-33、IL-35 后逐渐呈下降趋势,Ang-2 在第 3 天下降后,第 7 天再次升高。这与之前关于其他细胞因子的类似研究结果相一致。

IL-35 是 IL-12 家族的新成员,首先在 2007 年被发现,主要由 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 的 Treg 细胞分泌,在正常机体中表达稳定,有研究认为 IL-35 可以抑制炎症反应,并防止过度的自身免疫反应的发生^[11]。IL-35 的免疫抑制作用不仅体现在其对 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞增殖的抑制,同时还能抑制辅助性 T 细胞 17(Th17)受体的应答,其还能直接作用于效应 T 细胞,其抑制抗体应答的能力提示它也可作用于其他细胞^[12]。由于 IL-35 有较强大的免疫调节作用,其过度表达被认为与多种炎症性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤、冠心病等有关,其表达减少也与炎症性肠病等多种疾病有关。研究表明,发病第 1 天升高的血清 IL-35 水平可以用来预测脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者的发病率、死亡率和多脏器功能衰竭的发生率^[13]。Zhang 等^[9] 研究显示,血 IL-35 水平升高与急性胰腺炎的炎症反应相关,其水平在入院后第 1 天达到高峰,并且疾病越严重其升高越明显,提

示 IL-35 可以作为急性胰腺炎病情诊断的标志物。

IL-33 是最近发现并受到极大关注的细胞因子,其主要有两种存在形式,既可以以细胞因子的形式释放到细胞外,调节 Th2 免疫反应、刺激肥大细胞产生前炎性细胞因子,又可以以核蛋白的形式起抑制转录的作用,与 ST2L 结合后通过募集下游信号分子,使核因子和丝裂原活化蛋白激酶激活,调节 Th2 反应相关的细胞因子的转录及随后的生物学功能^[14]。IL-33 具有前炎症因子的潜力,主要来源于损伤或坏死的上皮细胞、平滑肌细胞、内皮细胞、激活的单核/巨噬细胞和树突状细胞以及星状细胞等^[15]。研究表明,外源性 IL-33 能够引起大鼠的胰腺炎症,能够激活腺泡细胞促炎通路,加重急性胰腺炎的炎症反应^[16]。王欣等^[17] 研究显示 IL-33 可能在急性胰腺炎的早期参与促炎作用,并且与疾病的严重程度和预后有关。提示 IL-33 与急性胰腺炎的发病密切相关,可以作为急性胰腺炎病情和预后判断的标志物之一。

Ang-2 是一种内皮细胞特异性的生长因子,是 Ang-1 的天然拮抗剂,与其特异的酪氨酸激酶受体 Tie2 结合,在血管生成和稳定性方面发挥重要作用,能够破坏血管壁的稳定性和促进新生血管的生成,其在人体多种组织中表达,在正常生理和各种病理条件下能够促进血管内皮的生成和消退^[18]。有研究显示,入院时的 Ang-2 水平在有持续器官功能衰竭的急性胰腺炎患者中明显升高,其能够作为预测急性胰腺炎持续器官功能衰竭的有效指标^[2]。提示 Ang-2 是潜在的早期对急性胰腺炎严重程度判断具有重要作用的生物学标记物。本研究结果提示,在急性胰腺炎的早期阶段代偿性的抗炎反应和促炎反应是同时发生的,因此早期检测促炎和抗炎性细胞因子对于明确急性胰腺炎的发病机制以及预测病情轻重和预后具有重要的作用。

综上所述,急性胰腺炎患者血清 IL-35、IL-33 和 Ang-2 水平在发病早期显著升高,并且与疾病严重程度和预后相关,早期检测 IL-35、IL-33 和 Ang-2 有助于阐明急性胰腺炎的发病机制,并可为其诊断和病情判断及治疗提供参考依据。

参考文献

- [1] Raraty MG, Connor S, Criddle DN, et al. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2004, 6(2): 99-103.
- [2] Zhang YP, Liu C, Ye L, et al. Early prediction of persistent organ failure by serum angiopoietin-2 in patients with acute pancreatitis[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(12): 3584-3591.
- [3] Fiedler U, Augustin HG. Angiopoietins: a link between angiogenesis

- and inflammation[J]. Trends Immunol, 2006, 27(12): 552-558.
- [4] 刘芬, 文丽君, 刘海燕. IL-35 研究进展[J]. 免疫学杂志, 2011, 27(7): 630-632.
- [5] Louten J, Rankin AL, Li Y, et al. Endogenous IL-33 enhances Th2 cytokine production and T-cell responses during allergic airway inflammation[J]. Int Immunol, 2011, 23(5): 307-315.
- [6] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013 年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(4): 217-222.
- [7] 翁成钊, 徐萍, 杨志文, 等. 急性胰腺炎早期胰天蛋白酶募集域蛋白 9 的动态变化及其临床意义[J]. 中华消化杂志, 2015, 35(1): 54-56.
- [8] 林旭红, 李永渝. 急性胰腺炎发病机制及相关治疗的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(5): 1029-1032, 1040.
- [9] Zhang YL, Zhou XY, Guo XY, et al. Association between serum interleukin-35 levels and severity of acute pancreatitis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(5): 7430-7434.
- [10] Mayer J, Rau B, Gansauge F, et al. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications[J]. Gut, 2000, 47(4): 546-552.
- [11] Yang YH, Xuan M, Zhang X, et al. Decreased IL-35 levels in patients with immune thrombocytopenia[J]. Hum Immunol, 2014, 75(8): 909-913.
- [12] 闫永嘉, 何向辉. IL-35 结构功能及其调控 Treg 细胞免疫抑制功能的研究进展[J]. 天津医药, 2014, 42(12): 1243-1245.
- [13] Zhao Y, He J, Deng XY, et al. Elevated plasma IL-35 predicted poor outcome of sepsis-related ARDS patients[J]. Chest, 2016, 149(4): A152.
- [14] 张恒超, 房林. IL-33 在急性胰腺炎大鼠血清中的变化及意义[J]. 同济大学学报(医学版), 2010, 31(5): 7-11.
- [15] 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.
- [16] Kempuraj D, Twait EC, Williard DE, et al. The novel cytokine interleukin-33 activates acinar cell proinflammatory pathways and induces acute pancreatic inflammation in mice[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e56866.
- [17] 王欣, 梁晏, 姚碧辉, 等. 急性胰腺炎患者血清 IL-33 及 sT2 水平变化及临床意义[J]. 大连医科大学学报, 2015, 37(6): 537-540.
- [18] 田飞龙. 血管生成素-2 和内源性消退素 E1 与急性胰腺炎关系的临床研究[D]. 济南: 山东大学, 2016.

收稿日期: 2018-12-20 修回日期: 2019-01-05 编辑: 王国品

(上接第 1069 页)

- [2] Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011(8): CD007565.
- [3] Sioulas VD, Schiavone MB, Kadouri D, et al. Optimal primary management of bulky stage IIIC ovarian, fallopian tube and peritoneal carcinoma: are the only options complete gross resection at primary debulking surgery or neoadjuvant chemotherapy? [J]. Gynecol Oncol, 2017, 145(1): 15-20.
- [4] 边策, 蔡小蓉, 姚奎, 等. 新辅助化疗对晚期卵巢癌治疗应用价值的评估及多因素分析[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(4): 266-271.
- [5] Corrado G, Mancini E, Cuttillo G, et al. Laparoscopic debulking surgery in the management of advanced ovarian cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(7): 1253-1257.
- [6] Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, et al. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study[J]. Gynecol Oncol, 2005, 96(3): 729-735.
- [7] Vergote I, de Wever I, Tjalma W, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients[J]. Gynecol Oncol, 1998, 71(3): 431-436.
- [8] 张盛苗, 夏宝国, 楚蔚昕, 等. 腹腔镜在晚期上皮性卵巢癌诊治中的价值[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 114-118.
- [9] 刘传忠, 李力, 赵冰冰, 等. 晚晚上皮性卵巢癌手术评估模型的系统评价[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(5): 524-528.
- [10] Nezhat FR, DeNoble SM, Liu CS, et al. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging and debulking of apparent advanced stage ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers[J]. JSLS, 2010, 14(2): 155-168.
- [11] 韩晓鹏, 许威, 于建平, 等. 腹腔镜胃癌根治术无瘤技术的应用研究[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(21): 3128-3131.
- [12] Huang KG, Wang CJ, Chang TC, et al. Management of port-site metastasis after laparoscopic surgery for ovarian cancer[J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189(1): 16-21.
- [13] Heitz F, Ognjenovic D, Harter P, et al. Abdominal wall metastases in patients with ovarian cancer after laparoscopic surgery: incidence, risk factors, and complications[J]. Int J Gynecol Cancer, 2010, 20(1): 41-46.
- [14] Outaggarts Z, Johnstone S, Goodman A. Port-site metastasis after laparoscopic surgery with rapid second recurrence in early stage endometrial carcinoma: a case report and review of the literature[J]. Open J Obstet Gynecol, 2015, 5(6): 324-332.
- [15] Chitrathara K, Khan A, Sreedharan N, et al. Vaginal vault metastasis: the new enigma in port site recurrences in gynecological laparoscopic surgeries[J]. Gynecol and Minim Invasive Ther, 2016, 5(3): 116-119.

收稿日期: 2019-01-11 修回日期: 2019-01-28 编辑: 王宇