

# 急性胰腺炎患者血清IL-15 IL-18和sTNF-1R的变化意义

贺 丽,陈少夫,曹晓辉,张力达,潘丽丽,周 卓

贺丽,沈阳医学院附属第二医院 辽宁省沈阳市 110002  
陈少夫,中国医科大学第二临床学院 辽宁省沈阳市 110001  
曹晓辉,沈阳急救中心 辽宁省沈阳市 110005  
张力达,沈阳医学院附属第二医院 辽宁省沈阳市 110002  
潘丽丽,周卓,中国医科大学第二临床学院中心实验室 辽宁省沈阳市 110001  
贺丽,女,1972-08-12生,辽宁省沈阳市人,汉族.1996年毕业于大连医科大学,  
2002年取得硕士学位,主治医师,主要从事消化系统疾病的临床研究.  
项目负责人:贺丽,110002,辽宁省沈阳市和平区北九马路20号,沈阳医学院附  
属第二医院.  
电话:024-22842260  
收稿日期:2002-07-31 接受日期:2002-08-07

## Changes of serum level of IL-15, IL-18 and sTNF-1R in patients with acute pancreatitis

Li He, Shao-Fu Chen, Xiao-Hui Cao, Li-Da Zhang, Li-Li Pan, Zhuo Zhou

Li He, Digestive Department, The Second Affiliated Hospital of Shenyang Medical College, Shenyang 110002, Liaoning Province, China  
Shao-Fu Chen, Digestive Department, The Second Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China  
Xiao-Hui Cao, Shenyang Emergency Center, Shenyang 110005, Liaoning Province, China  
Li-Da Zhang, Digestive Department, The Second Affiliated Hospital of Shenyang Medical College, Shenyang 110002, Liaoning Province, China  
Li-Li Pan, Zhuo Zhou, Laboratory Center of The Second Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China  
Correspondence to: Li He, The Second Affiliated Hospital of Shenyang Medical College, Shenyang 110002, Liaoning Province, China.  
Received: 2002-07-31 Accepted: 2002-08-07

### Abstract

**AIM:** To detect the serum level of IL-15, IL-18 and soluble tumor necrosis factor receptor-1 (sTNF-1R) in patients with acute pancreatitis (AP), as well as the correlation among the three factors in AP.

**METHODS:** According to the clinical diagnosis and criteria for acute pancreatitis, 26 patients with AP were divided into severe acute pancreatitis (SAP) group ( $n=7$ ) and mild acute pancreatitis (MAP) group ( $n=19$ ). Ten normal individuals were used as the control group ( $n=10$ ). The serum level of IL-15, IL-18 and sTNF-1R were detected by ELISA.

**RESULTS:** IL-15, IL-18 and sTNF-1R in the SAP group was higher than that in the MAP group (IL-15,  $42 \pm 19$  vs  $6 \pm 2$  ng/l,  $P < 0.01$ ; IL-18,  $78 \pm 15$  vs  $28 \pm 13$  ng/l,  $P < 0.01$ ; sTNF-1R,  $6327 \pm 3655$  vs  $832 \pm 329$  ng/l,  $P < 0.01$ ). sTNF-1R in the SAP and MAP group was higher than that in the control group (SAP vs the control group:  $6327 \pm 3655$  vs  $545 \pm 123$  ng/l,  $P < 0.01$ ; MAP vs the control group:  $832 \pm 329$  vs  $545 \pm 123$  ng/l,  $P < 0.01$ ). The results of IL-15 and IL-18 were similar to those of sTNF-1R, those in the MAP group were lower than that in the control group (MAP vs the control group, IL-18:  $28 \pm 13$  vs  $66 \pm 10$  ng/l,  $P < 0.01$ ; IL-15:  $6 \pm 2$  vs  $53 \pm 13$  ng/l,

$P < 0.01$ ). There was no significant difference between the SAP group and the control group ( $P > 0.05$ ). In the MAP group, there was significant positive correlation between sTNF-1R and IL-18 ( $r=0.98$ ,  $P < 0.01$ ), sTNF-1R and IL-15 ( $r=0.823$ ,  $P < 0.01$ ), IL-18 and IL-15 ( $r=0.95$ ,  $P < 0.01$ ), respectively. In the SAP group, there was significant positive correlation between IL-15 and IL-18 ( $r=0.906$ ,  $P < 0.01$ ), sTNF-1R and IL-15 ( $r=0.93$ ,  $P < 0.01$ ), sTNF-1R and IL-18 ( $r=0.953$ ,  $P < 0.01$ ), respectively.

**CONCLUSION:** IL-15, IL-18 and sTNF-1R play important roles in the development of acute pancreatitis, and they may be valuable indexes to predict the severity of AP.

He L, Chen SF, Cao XH, Zhang LD, Pan LL, Zhou Z. Changes of serum level of IL-15, IL-18 and sTNF-1R in patients with acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(1):57-60

### 摘要

**目的:** 本实验通过测定急性胰腺炎(AP)患者血清白介素-15(IL-15)、白介素-18(IL-18)及可溶性肿瘤坏死因子受体-1(sTNF-1R)的水平,探讨它们与AP的关系.分析他们之间的相关性.研究对重症急性胰腺炎(SAP)的发生可能有预测作用的指标.探讨炎性递质在急性胰腺炎发病机制中的作用.

**方法:** 选择AP患者26例,按照急性胰腺炎的临床诊断及分级标准分组,其中SAP患者7例,轻型急性胰腺炎(MAP)患者19例,正常对照组10例.用ELISA法检测血清IL-15、IL-18及sTNF-1R浓度.

**结果:** 血清中IL-15、IL-18及sTNF-1R浓度在MAP和SAP两组患者之间存在显著差异,SAP组明显高于MAP组,SAP同MAP组比较:IL-18:  $78 \pm 15$  vs  $28 \pm 13$  ng/l, ( $P < 0.01$ ); IL-15:  $42 \pm 19$  vs  $6 \pm 2$  ng/l, ( $P < 0.01$ ); sTNF-1R:  $6327 \pm 3655$  vs  $832 \pm 329$  ng/l, ( $P < 0.01$ ); sTNF-1R在SAP和MAP组显著高于正常对照组,SAP同对照组比较  $6327 \pm 3655$  vs  $545 \pm 123$  ng/l, ( $P < 0.01$ ); MAP同对照组比较  $832 \pm 329$  vs  $545 \pm 123$  ng/l, ( $P < 0.01$ ); IL-15同IL-18有相似的结果,即MAP组显著低于正常对照组,MAP同对照组比较:IL-18:  $28 \pm 13$  vs  $66 \pm 10$  ng/l, ( $P < 0.01$ ); IL-15:  $6 \pm 2$  vs  $53 \pm 13$  ng/l, ( $P < 0.01$ ); SAP组同正常对照组之间无显著性差异( $P > 0.05$ ).轻型急性胰腺炎患者血清sTNF-1R同IL-18呈显著正相关( $r=0.98$ ,  $P < 0.01$ ); sTNF-1R同IL-15呈显著正相关( $r=0.823$ ,  $P < 0.01$ ); IL-18同IL-15呈显著正相关( $r=0.95$ ,  $P < 0.01$ ).重型急性胰腺炎患者血清IL-18同IL-15呈显著正相关( $r=0.906$ ,  $P < 0.01$ ); sTNF-1R同

IL-15 呈显著正相关 ( $r=0.93, P<0.01$ ); sTNF-1R 同 IL-18 呈显著正相关 ( $r=0.953, P<0.01$ ).

结论:血清 IL-15、IL-18 及 sTNF-1R 参与了急性胰腺炎的炎症反应过程,可能是预测急性胰腺炎的严重程度的指标.

贺丽,陈少夫,曹晓辉,张力达,潘丽丽,周卓.急性胰腺炎患者血清IL-15 IL-18 和 sTNF-1R 的变化意义.世界华人消化杂志 2003;11(1):57-60  
http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/57.htm

## 0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见的消化系急症,多数属自限性.约 15-30% 成为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP).SAP 死亡率极高<sup>[1]</sup>.目前的治疗方案不能从根本上降低 SAP 的死亡率及并发症的发生<sup>[2,3]</sup>.至今,其发病机制仍未完全阐明<sup>[4,5]</sup>.比较公认的四大机制是胰腺胰酶自身消化<sup>[6]</sup>,胰腺血循环障碍<sup>[7-10]</sup>,白细胞过度激活<sup>[11-13]</sup>和肠道细菌移居胰腺组织学说<sup>[14-19]</sup>,炎性因子的产生及其级联瀑布效应(cascade teaction),使得胰腺局限性炎症反应发展为威胁生命的 SAP<sup>[20-22]</sup>越来越受到关注.我们检测 AP 患者血清 IL-15, IL-18 和可溶性肿瘤坏死因子受体-1(sTNF-1R)水平间的相关性,探讨炎性递质在 AP 发病机制中的作用,用于指导治疗.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选择 2001-03/2002-01 中国医大二院及沈医大二院消化病房住院治疗的 AP 患者 26 例.包括男性 11 例,年龄  $44 \pm 19$  (范围 24-70) 岁;女性 15 例,年龄  $54 \pm 16$  (范围 20-74) 岁,所有患者均于症状出现后 24 h 内入院.体检健康者 10 名作对照,所有受试者无胃肠、肝胆胰疾病、糖尿病、肿瘤及自身免疫性疾病病史.把 AP 患者分为轻型急性胰腺炎组(mild acute pancreatitis, MAP)和重症急性胰腺炎(SAP)组.血钙浓度  $1.87 \text{ mmol/L}$ , APACHE- 评分 8 分和 Balthazar CT 评分 级者为 SAP 组,低于以上标准者为 MAP 组<sup>[23,24]</sup>.IL-15、IL-18 和 sTNF-1R 试剂盒均由上海森雄公司提供.酶标仪型号为奥地利 Tecan Sunrise.

1.2 方法 清晨空腹取静脉血 3 mL,提取血清,平均分装于 3 个试管,均冻于  $-70^\circ\text{C}$  冰箱保存,待测血清 IL-15,IL-18, sTNF-1R 浓度.采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法,在 492 nm 处测定吸光度(A值).所有 A 值都应减除空白值后再行计算.绘出标准曲线.根据样品 A 值求出标本中各细胞因子浓度.

统计学处理 所有测定值均用平均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,应用 Studentt 检验对两个样本均数做显著性检验,用直线回归方程做两因素间相关性分析.统计运用 SPSS 统计软件完成.

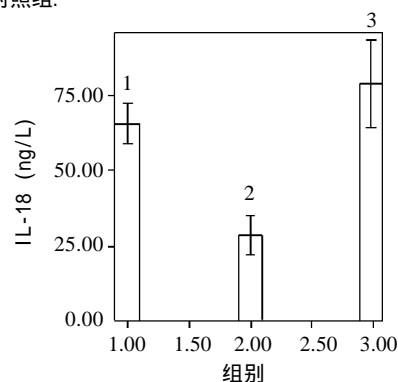
## 2 结果

血清中 IL-15, IL-18 和 sTNF-1R 浓度在 MAP 和 SAP 两组患者之间存在显著差异,SAP 组明显高于 MAP 组 ( $P<0.01$ );sTNF-1R 在 MAP 和 SAP 两组显著高于正常对照组 ( $P<0.01$ ); IL-15 同 IL-18 在 MAP 组显著低于 SAP 组和正常对照组 ( $P<0.01$ );IL-15 在 SAP 略低于正常对照组,而 IL-18 在 SAP 组略高于正常对照组,但两组之间无显著差异 ( $P>0.05$ ,表 1,图 1-3).轻型急性胰腺炎患者血清 sTNF-1R 同 IL-18 呈显著正相关 ( $Y=-4.428 \pm 0.0392x, r=0.98, n=19, P<0.01$ ,图 4); sTNF-1R 同 IL-15 呈显著正相关 ( $Y=1.472 \pm 0.006x, r=0.823, n=19, P<0.01$ ,图 5); IL-18 同 IL-15 呈显著正相关 ( $Y=1.795 \pm 0.145x, r=0.95, n=19, P<0.01$ ,图 6).重症急性胰腺炎患者血清 IL-18 同 IL-15 呈显著正相关 ( $Y=-45.809 \pm 1.123x, r=0.906, n=7, P<0.01$ ,图 9); sTNF-1R 同 IL-15 呈显著正相关 ( $Y=11.119 \pm 0.004x, r=0.93, n=7, P<0.01$ ,图 7); sTNF-1R 同 IL-18 呈显著正相关 ( $Y=52.825 \pm 0.004x, r=0.953, n=7, P<0.01$ ,图 8).

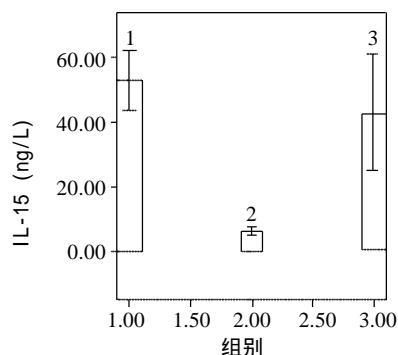
表 1 AP 患者血清 IL-15,IL-18 和 sTNF-1R ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

分组	n	IL-18	IL-15	sTNF-1R
对照组	10	66 $\pm$ 10	53 $\pm$ 13	545 $\pm$ 123
MAP 组	19	28 $\pm$ 13 <sup>b</sup>	6 $\pm$ 2 <sup>b</sup>	832 $\pm$ 329 <sup>b</sup>
SAP 组	7	78 $\pm$ 15	42 $\pm$ 19	6327 $\pm$ 3655 <sup>b</sup>

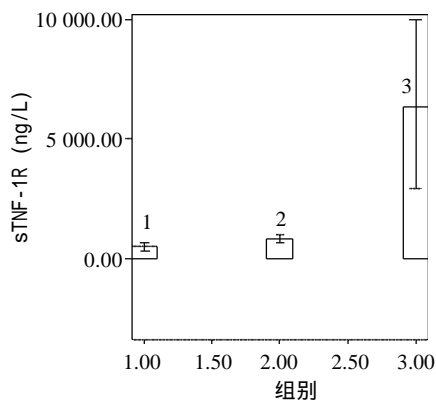
<sup>b</sup> $P<0.01$ , vs 对照组.



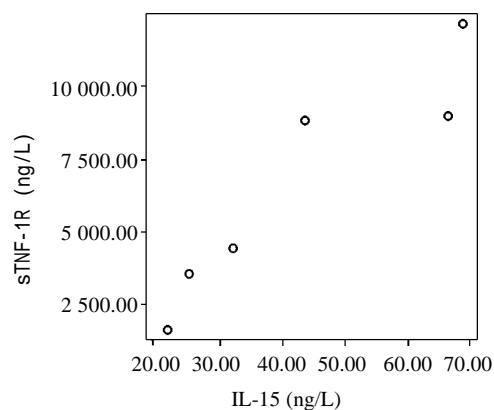
1 组:正常对照组;2 组:MAP 组;3 组:SAP 组  
图 1 血清 IL-18 的浓度(ng/L).



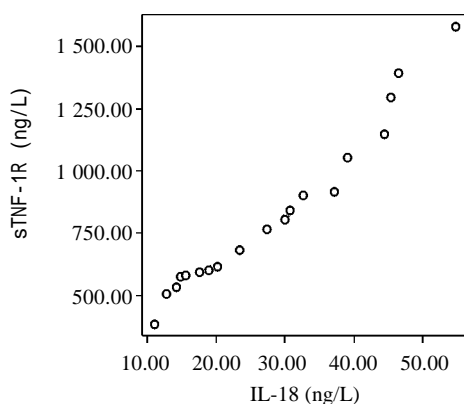
1 组:正常对照组;2 组:MAP 组;3 组:SAP 组  
图 2 血清 IL-15 的浓度(ng/L).



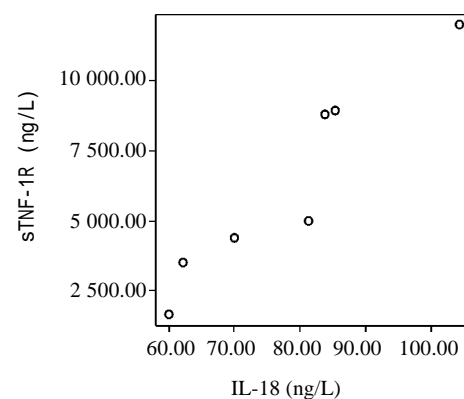
1 组:正常对照组;2 组:MAP 组;3 组:SAP 组  
图 3 血清 sTNF-1R 的浓度(ng/L).



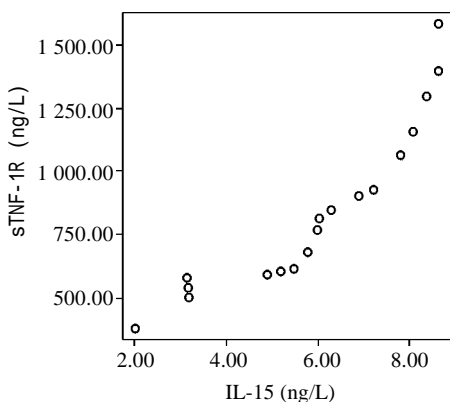
$Y=11.119+0.004X; r=0.93; n=7; P<0.01$   
图 7 SAP 组血清 sTNF-1R 和 IL-15 的相关性.



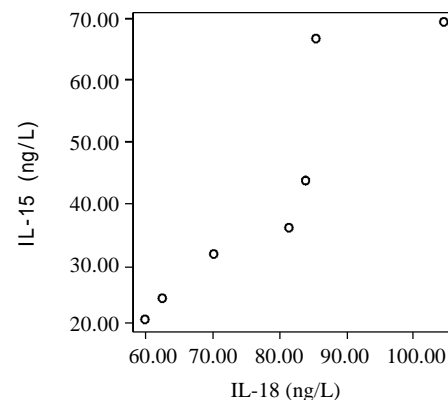
$Y=-4.428+0.0392X; r=0.98; n=19; P<0.01$   
图 4 血清 sTNF-1R 和 IL-18 的相关性.



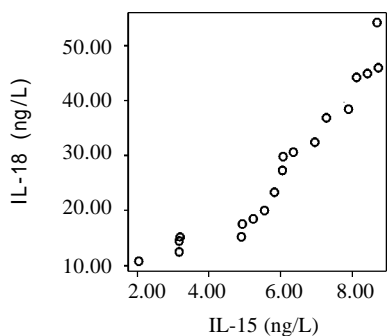
$Y=52.825+0.004X; r=0.953; n=7; P<0.01$   
图 8 SAP 组血清 sTNF-1R 和 IL-18 的相关性.



$Y=1.472+0.006X; r=0.823; n=19; P<0.01$   
图 5 MAP 组血清 sTNF-1R 和 IL-15 的相关性.



$Y=-45.809+1.123X; r=0.906; n=7; P<0.01$   
图 9 SAP 组血清 sTNF-1R 和 IL-18 的相关性.



$Y=1.795+0.145X; r=0.95; n=19; P<0.01$   
图 6 MAP 组血清 IL-18 和 IL-15 的相关性.

### 3 讨论

AP 患者血清中前炎症递质如 IL-1,IL-6,IL-8 和 TNF 升高,提示免疫学机制参与了 AP 的发病机制<sup>[25]</sup>.AP 时,胰腺组织和血浆中检测到 TNF $\alpha$  表达,并与胰腺损伤及炎症程度密切相关,在 AP 早期显著升高.正常对照组 sTNF-1R 相对低水平表达,在人体发生炎症反应时随之升高,MAP 组与正常对照组比较有显著差异( $P<0.01$ ).随着炎症反应进一步加重,SAP 组升高更为显著,与前两组比较均存在显著性差异( $P<0.01$ ).说明随炎症反应的进一步加重,机体的防御体系也在进一步加强,与

疾病的严重程度相关。sTNF-1R 升高提示炎症反应加重。但亦有相反的报道,如患者 sTNF-1R 早期即下降,表明受体消耗过多,导致抗炎能力下降,使得 AP 进一步恶化,故如 sTNF-1R 骤减,提示预后不良。近年来细胞因子参与 AP 发病过程日益受到广泛关注,IL-15 在 AP 中的作用尚不清楚。在本实验中,MAP 组患者血清 IL-15 浓度同正常对照组比较显著降低( $P < 0.01$ ),说明在疾病早期由于存在炎症因子的过度释放,IL-15 呈低浓度表达,发挥其早期保护作用,抑制过多促炎性因子产生,而不抑制抗炎因子的作用,故可防止炎症反应进一步加剧。实验结果同时显示,SAP 组患者血清 IL-15 浓度明显高于 MAP 组。说明随炎症反应进一步加重,IL-15 血清浓度随之增加,呈高浓度表达,增加了促炎因子的产生,加重了高细胞因子血症的恶性循环。SAP 组同 MAP 组血清 IL-15 浓度均低于正常对照组,SAP 组同正常对照组之间无显著性差异。说明血清 IL-15 在急性胰腺炎早期主要发挥其保护作用;另一可能原因是血清 IL-15 在入院后 24 h 内未达到高峰浓度,随着疾病发展,处于动态上升过程。因此,如急性胰腺炎早期血清 IL-15 浓度显著下降,提示预后良好。如急性胰腺炎早期血清 IL-15 浓度下降不明显,或轻度升高,提示预后不良,有恶化倾向。IL-18 在重症急性胰腺炎患者中显著升高,在并发胰腺坏死和远处脏器衰竭中 IL-18 升高与并发症的发生平行。AP 患者血清中一般检测不出 IL-1,可能的原因是 IL-1 半衰期短,临床不易测出;另一方面可能的原因是 IL-1 在检测水平之下发挥其生物学作用。故 IL-18 的检测就显得尤为重要。IL-18 在疾病发生后 1 wk 仍明显升高,故便于跟踪监测。本实验中,SAP 组患者血清 IL-18 浓度显著高于 MAP 组 ( $P < 0.01$ ),说明 IL-18 与疾病严重程度相关。同 Rau et al [26] 结果一致。MAP 组血清 IL-18 浓度显著低于正常对照组 ( $P < 0.01$ ),而 SAP 组仅略高于正常对照组,二者之间无显著性差异。正常人血清中促炎细胞因子和抗炎细胞因子处于动态平衡,在炎症发生早期,促炎细胞因子大量产生同时,也产生抗炎细胞因子,这些抗炎细胞因子具有重要调节功能,能限制炎症反应。考虑 AP 早期血清 IL-18 浓度处于受抑制状态,呈低水平表达,随着炎症反应的加重,促炎细胞因子超过抗炎细胞因子的作用,加速炎症反应的过程,血清 IL-18 浓度随之升高。

已有研究表明血清 sTNF-1R 与 IL-18 浓度在 SAP 时显著升高,我们观察到 sTNF-1R 与 IL-18 呈显著正相关,二者可很好预测急性胰腺炎的严重程度。IL-15 同 IL-18 均由单核巨噬细胞系统产生,与 IFN- $\gamma$  产生相关,具有相似的生物学作用,实验结果表明,随着病情加重,二者同时升高,且变化趋势相似,二者呈显著正相关,对 AP 有很好的预测作用。sTNF-1R 为 TNF $\alpha$  的特异性受体,IL-15 能诱导 TNF $\alpha$  的产生,sTNF-1R 的产生与 IL-15 水平密切相关,实验结果表

明,二者呈显著正相关,可预测急性胰腺炎的严重程度。

#### 4 参考文献

- 1 Tiscornia OM, Hamamura S, De Lehmann ES, Otero G, Waisman H, Tiscornia-Wasserman P, Bank S. Biliary acute pancreatitis: a review. *World J Gastroenterol* 2000;6:157-168
- 2 汪训实,蔡逊,曹庭嘉,张兆林.不骚扰胰腺手术治疗早期重症胰腺炎. *世界华人消化杂志* 2000;8:121-122
- 3 王兴鹏.中国胰腺疾病研究的现状与展望. *世界华人消化杂志* 2000;8:843-846
- 4 李军成.重症急性胰腺炎的概念之争. *世界华人消化杂志* 1999;7:1072-1073
- 5 李学雄,陈小丽.重症急性胰腺炎非手术治疗 88 例的意义. *世界华人消化杂志* 1999;7:719-720
- 6 Wu XN. The mechanism of actions of Octreotide, Bupleurum-Peony Cheng Qi decoction and Salvia Miltiorrhiza in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 1999;5:249-251
- 7 黎沾良.严重感染致多器官功能障碍及衰竭的诊治. *世界华人消化杂志* 1999;7:1074-1076
- 8 董红林.肠道通透性试验及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2000;8:562-563
- 9 周亚魁,吴云.急性胰腺炎鼠血液流变学与多器官损害的相关性. *世界华人消化杂志* 2000;8:1055-1057
- 10 吴恺,王冰娴,王兴鹏.宫内菌对急性坏死性胰腺炎大鼠肠道细菌移居的作用. *世界华人消化杂志* 2000;8:883-886
- 11 Xia Q, Jiang JM, Gong X, Chen GY, Li L, Huang ZW. Experimental study of "Tong Xia" purgative method in ameliorating lung injury in acute necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2000;6:115-118
- 12 谢传高,王兴鹏.内毒素与胰腺损伤. *世界华人消化杂志* 2000;8:1039-1041
- 13 Brivet FG, Emilie D, Galanaud P. Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: An early and sustained response, although unpredictable of death. *Crit Care Med* 1999;27:749-755
- 14 吴承堂,黎沾良.二胺氧化酶在急性坏死性胰腺炎肠道损伤中的作用. *世界华人消化杂志* 1999;7:64-65
- 15 De Souza LJ, Samplere SN, Assis RS, Knowies CH, Leite KR, Jancer S, Monteiro Cunha JE, Machado MC. Effect of platelet-activating factor antagonists (BN-52021, WEB-2170, and BB-882) on bacterial translocation in acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2001;5:364-370
- 16 李云,钱家勤,秦仁义,申铭.急性胰腺炎患者的免疫功能变化. *世界华人消化杂志* 2000;8:923-925
- 17 Murphy JO, Mehigan BJ, Keane FB. Acute pancreatitis. *Hosp Med* 2002;63:487-492
- 18 吴承堂,黎沾良,黄祥成,张志凌.中药清胰汤及双歧杆菌合剂对急性坏死性胰腺炎肠道细菌移位影响的比较研究. *世界华人消化杂志* 1999;7:525-528
- 19 陈建中,戴植本.急性出血性坏死性胰腺炎细菌移位时肠微循环的改变. *世界华人消化杂志* 1999;7:641
- 20 Gloor B, Schmidtman AB, Worni M, Ahmed Z, Uhi W, Buchler MW. Pancreatic sepsis: prevention and therapy. *J Clin Gastroenterol* 2002;16:379-390
- 21 Hartwig W, Maksan SM, Foitzik T, Schmidt J, Herfarth C, Klar E. Reduction in mortality with delayed surgical therapy of severe pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2002;6:481-487
- 22 王自法,徐军,潘承恩,刘绍浩,董瑞.地塞米松抑制炎症递质改善鼠重症急性胰腺炎的预后. *世界华人消化杂志* 2000;8:239
- 23 罗燕,袁朝新,蒋俊明,代琳,彭玉兰,李永忠.急性胰腺炎周围液体体积聚的超声动态观察. *世界华人消化杂志* 2000;8:1077-1078
- 24 Osvaldt AB, Viero P, Borges da Costa MS, Wendt LR, Bersch VP, Rohde L. Evaluation of Ranson, Glasgow, APACHE-1, and APACHE-O criteria to predict severity in acute biliary pancreatitis. *Int Surg* 2001;86:158-161
- 25 郑建明,郑唯强,王艳丽,王建军,朱明华,龚志锦.手术后并发急性胰腺炎死亡 9 例尸检分析. *世界华人消化杂志* 2000;8:236-238
- 26 Rau B, Baumgart K, Paszkowski AS, Mayer JM, Beger HG. FACS. Clinical relevance of caspase-1 activated cytokines in acute pancreatitis: high correlation of serum IL-18 with pancreatitis necrosis and systemic complications. *Crit Care Med* 2001;29:1556-1562