

急性胰腺炎肝损害与血清肿瘤坏死因子- α 的水平

王学清, 王颖, 张卫卫, 田丰, 李岩

王学清, 王颖, 张卫卫, 田丰, 李岩, 中国医科大学附属二院(盛京医院) 消化内科 辽宁省沈阳市 110004

项目负责人: 李岩, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属二院(盛京医院)消化内科, wangxueq1994@sina.com

收稿日期: 2004-05-07 接受日期: 2004-06-17

摘要

目的: 探讨血清肿瘤坏死因子- α 水平与急性胰腺炎肝损害的关系。

方法: 急性胰腺炎组63(男44例, 女19例), 正常对照组30(男20名, 女10名), 应用7600-020型自动分析仪(日本日立)测定治疗前后血清白蛋白、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(STB)水平, 应用放射免疫分析法测定治疗前后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

结果: 在63例急性胰腺炎中, 合并肝损害38例(60.3%); 45例轻症急性胰腺炎(MAP)有21例发生肝损害(发生率46.7%), 18例重症急性胰腺炎(SAP)有17例发生肝损害(94.4%)。肝损害的表现: AST升高31例(MAP 14例, SAP 17例), ALT升高31例(MAP 14例, SAP 17例), ALP升高18例(MAP 5例, SAP 13例), STB升高29例(MAP 13例, SAP 16例)。与MAP患者比较, 治疗前SAP患者的血清白蛋白明显降低($P < 0.01$), 血清AST, ALT, ALP, STB, TNF- α 水平显著增高($P < 0.01$)。治疗后SAP患者血清白蛋白升高($P < 0.05$), MAP和SAP血清AST, ALT, ALP, STB, TNF- α 水平均明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), SAP组的AST, ALT, TNF- α 仍明显高于MAP组($P < 0.01$)。急性胰腺炎肝损伤组和非肝损伤组的TNF- α 水平在治疗前均显著高于对照组($P < 0.01$), 治疗后均明显低于治疗前($P < 0.01$), 且与对照组比较无显著差异。治疗前肝损伤组的TNF- α 明显高于非肝损伤组($P < 0.01$), 治疗后二者之间无显著性差异。MAP肝损伤患者和SAP肝损伤患者的TNF- α 水平均显著高于对照组, 治疗后TNF- α 水平均低于治疗前($P < 0.01$), 但SAP患者仍高于对照组($P < 0.01$), 而MAP组已接近正常。急性胰腺炎肝损伤患者的血清TNF- α 水平与血清AST、ALT正相关($r = 0.68, P < 0.01; r = 0.64, P < 0.01$), 与碱性磷酸酶、总胆红素无相关性。

结论: 急性胰腺炎的肝脏损害发生率较高, SAP肝损伤的发生率明显高于MAP, 急性胰腺炎肝损伤患者血清TNF- α 水平明显升高, 且升高程度与病情严重程度正相关。

王学清, 王颖, 张卫卫, 田丰, 李岩. 急性胰腺炎肝损害与血清肿瘤坏死因子- α 的水平. 世界华人消化杂志 2004;12(8):1986-1988

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1986.asp>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的急腹症之一, 能引起胰腺外多种脏器损害。AP引起肝脏损害不但可加重AP病情, 而且直接影响其预后, 甚至可发展成肝功能衰竭, 导致患者死亡。近年来研究认为除胰酶、内毒素等在AP的发病中起重要作用外, 一些炎症递质也参与了发病过程, 并对病情的发展和转归有影响^[1-6]。我们旨在研究AP患者的血清肿瘤坏死因子- α 水平的变化, 探讨其与AP肝损害的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 2000-2002年收治发病72 h以内AP患者63(男44, 女19)例, 平均年龄45.3(17-75岁), 其中轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)45例, 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)18例, 正常对照组30(男20名, 女10名), 平均年龄38(25-52岁)。

1.2 方法 患者于治疗前及治疗后1 wk晨起空腹采集肘静脉血, 4 °C离心(3 000 r/min)分离血清, -20 °C贮存。应用7600-020型自动分析仪(日本日立)测定血清白蛋白(ALB)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)和总胆红素(STB)水平, 血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平应用放射免疫分析法测定, 试剂购自于北京北方生物技术研究所。实验数据均以均数 \pm 标准差(mean \pm SD)表示, 统计分析采用 t 检验和直线相关分析。

2 结果

在63例AP中, 合并肝损害38例(60.3%); 其中45例MAP中有21例发生肝损害(46.7%), 18例SAP有17例发生肝损害(94.4%)。肝损害的表现: AST升高31例(MAP 14例, SAP 17例), ALT升高31例(MAP 14例, SAP 17例), ALP升高18例(MAP 5例, SAP 13例), STB升高29例(MAP 13例, SAP 16例)。

2.1 AP治疗前后血清生化指标的变化 与MAP患者比较, 治疗前SAP患者的血清白蛋白明显降低($P < 0.01$), 血清AST, ALT, ALP, STB, TNF- α 水平显著增高($P < 0.01$)。治疗后SAP患者血清白蛋白升高($P < 0.05$), MAP和SAP血清AST, ALT, ALP, STB, TNF- α 水平均明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), SAP组的AST, ALT, TNF- α 仍明显高于MAP组($P < 0.01$, 表1-2)。

2.2 AP肝损伤患者血清TNF- α 水平的变化 AP肝损伤组和非肝损伤组的TNF- α 水平在治疗前均显著高于对照组($P < 0.01$), 治疗后均明显下降($P < 0.01$), 且与对照组比较无显著差异。治疗前肝损伤组的TNF- α 明显高

于非肝损伤组($P < 0.01$), 治疗后二者之间无显著性差异. MAP肝损伤组和SAP肝损伤组的TNF- α 水平均显著高于对照组, 治疗后TNF- α 水平均降低($P < 0.01$), 但SAP组仍高于对照组($P < 0.01$), 而MAP组已接近正常.

2.3 血清 TNF- α 与血清转氨酶、碱性磷酸酶、总胆红素的关系 AP肝损伤患者的血清TNF- α 水平与血清AST, ALT正相关($r = 0.68$, $P < 0.01$; $r = 0.64$, $P < 0.01$). 与碱性磷酸酶、总胆红素无相关性.

表1 AP治疗前后血清生化指标改变

指标	治疗前		治疗后 1 wk	
	MAP	SAP	MAP	SAP
ALB (g/L)	41.5 \pm 4.4	33.1 \pm 9.4 ^b	42.0 \pm 4.1	38.3 \pm 9.5 ^c
AST (U/L)	37.3 \pm 30.1	156.2 \pm 116.6 ^b	27.9 \pm 10.7 ^c	50.9 \pm 35.3 ^{bd}
ALT (U/L)	42.9 \pm 31.8	198.5 \pm 175.4 ^b	31.6 \pm 9.9 ^c	60.4 \pm 37.6 ^{bd}
ALP (U/L)	74.9 \pm 38.9	131.0 \pm 48.8 ^b	65.6 \pm 17.8	68.3 \pm 22.3 ^d
STB (Umol/L)	17.4 \pm 9.5	40.5 \pm 49.1 ^b	14.0 \pm 3.4 ^c	12.7 \pm 4.1 ^d
TNF- α (pmol/L)	19.1 \pm 5.0	35.8 \pm 10.2 ^b	13.8 \pm 2.2 ^d	17.2 \pm 4.2 ^{bd}

^b $P < 0.01$ vs MAP; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 治疗前.

表2 AP肝损伤治疗前后血清TNF- α 水平的变化(pmol/L)

组别	治疗前	治疗后 1 wk
非肝损伤组	18.2 \pm 2.6 ^b	14.1 \pm 2.6 ^d
肝损伤组	27.6 \pm 11.7 ^{ac}	15.2 \pm 3.4 ^d
MAP肝损伤组	20.9 \pm 5.8 ^b	14.0 \pm 1.6 ^d
SAP肝损伤组	35.8 \pm 10.5 ^b	17.1 \pm 4.0 ^{bcd}
对照组	14.3 \pm 2.6	

^b $P < 0.01$ vs 对照组; ^c $P < 0.01$ vs 治疗前; ^d $P < 0.01$ vs 非肝损伤组.

3 讨论

AP是一种多系统疾病, 病变不但发生在胰腺, 而且也发生在肝、肾、肺等器官, 尽管肝脏具有强大的功能代偿作用和再生能力, 肝功能紊乱仍是SAP进展中的严重且常常是致死性的并发症之一. 能否合理有效地治疗这些并发症直接关系到胰腺炎的治疗效果及预后. 我们研究发现MAP肝脏损害发生率60.3%, SAP肝脏损害发生率94.4%, 治疗前SAP患者的血清ALB, AST, ALT, ALP, STB, TNF- α 水平与MAP患者比较有显著差异, 治疗后两组的AST, ALT, ALP, STB, TNF- α 明显下降, 但是治疗后SAP组的AST, ALT, TNF- α 仍明显高于MAP组, 说明MAP的肝脏损害发生率低、程度轻, 而SAP的肝脏损害发生率高, 肝脏损害严重, 肝细胞损害的程度与胰腺炎的程度正相关.

AP的肝损伤发生机制与解剖因素、蛋白酶、细胞凋亡、细胞因子等多种因素有关, 并且肝脏的损伤在AP引起的多系统损伤尤其是肺脏的损伤中起一定的作用^[7-19]. 目前认为TNF- α 是导致胰腺炎时胰腺及胰

腺外器官组织损伤的重要细胞因子, 他的血中水平与病情的严重程度有关. TNF- α 的产生过多往往表示病情危重, 其与败血症、感染性休克和多器官衰竭等的病理生理过程及预后密切相关^[7]. 大量的临床研究和动物实验证实, SAP时血浆TNF- α 含量升高, 同时TNF- α mRNA在肝组织中的表达升高, 并与疾病的严重程度及最终的死亡率呈正相关. Miyahara *et al*^[20]通过肠系膜上动脉灌注抗生素抑制内毒素移位, 减少枯否细胞激活产生的TNF- α 而缓解肝损伤. Gloor *et al*^[21]发现TNF- α 在AP的早期对肝脏即产生了损害作用, 在SAP发病以至演变为MOF过程中, TNF- α 可单独起作用, 用钆阻滞肝枯否细胞产生TNF- α , 可控制胰腺及胰腺外器官炎症, 降低鼠重症胰腺炎模型的死亡率. 我们的研究表明, 在AP发病的初期, 其TNF- α 水平明显升高, 且升高程度与病情严重程度成正比, 随着病情的缓解, TNF- α 水平逐渐下降到接近正常人水平, 其下降程度与病情严重程度有关, 病情越重, 下降越慢. 外周血TNF- α 水平的测定可以作为AP早期诊断和判断病情严重程度和预后的重要指标.

AP并发肝脏损害是多因素共同作用的结果, 其中TNF- α 起着核心的作用. TNF- α 和其他炎症因子、凋亡、蛋白酶参与肝脏的损伤过程, 而且肝脏损伤直接影响了其他脏器如肺的损伤, 外周血TNF- α 水平的测定可以作为AP肝损伤早期诊断和判断病情发展的指标.

4 参考文献

- Szuster-Ciesielska A, Daniluk J, Kandefer-Zerszen M. Serum levels of cytokines in alcoholic liver cirrhosis and pancreatitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2000;48:301-307
- Coelho AM, Machado MC, Cunha JE, Sampietre SN, Abdo EE. Influence of pancreatic enzyme content on experimental acute pancreatitis. *Pancreas* 2003;26:230-234
- Gray KD, Simovic MO, Chapman WC, Blackwell TS, Christman JW, Washington MK, Yull FE, Jaffal N, Jansen ED, Gautman S, Stain SC. Systemic nf-kappaB activation in a transgenic mouse model of acute pancreatitis. *J Surg Res* 2003; 110:310-314
- Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobil Pancreat Surg* 2002;9:401-410
- Paszowski AS, Rau B, Mayer JM, Moller P, Begler HG. Therapeutic application of caspase 1/interleukin-1beta-converting enzyme inhibitor decreases the death rate in severe acute experimental pancreatitis. *Ann Surg* 2002;235:68-76
- Gloor B, Blinman TA, Rigberg DA, Todd KE, Lane JS, Hines OJ, Reber HA. Kupffer cell blockade reduces hepatic and systemic cytokine levels and lung injury in hemorrhagic pancreatitis in rats. *Pancreas* 2000;21:414-420
- 袁文强, 文亮, 肖天利, 熊建琼, 张雷, 马志平. 危重病患者肿瘤坏死因子- α 水平变化与APACHE II评分的关系. *中国危重病急救医学* 2000;12:236
- Folch-Puy E, Garcia-Movtero A, Lovanna JL, Dagorn JC, Prats N, Vaccaro MI, Closa D. The pancreatitis-associated protein induces lung inflammation in the rat through activation of TNF alpha expression in hepatocytes. *J Pathol* 2003;199:398-408
- Gray KD, Simovic MO, Chapman WC, Blackwell TS, Christman JW, May AK, Parman KS, Stain SC. Endotoxin potentiates lung injury in cerulein-induced pancreatitis. *Am J Surg* 2003;186:526-530
- Jaffray C, Yang J, Norman J. Elastase mimics pancreatitis-induced hepatic injury via inflammatory mediators. *J Surg Res* 2000;90:95-101

- 11 Murr MM, Yang J, Fier A, Gallagher SF, Carter G, Gower WR Jr, Norman JG. Regulation of Kupffer cell TNF gene expression during experimental acute pancreatitis: the role of p38-MAPK, ERK1/2, SAPK/JNK, and NF-kappa B. *J Gastrointest Surg* 2003;7:20-25
- 12 Murr MM, Yang J, Fier A, Kaylor P, Mastorides S, Norman JG. Pancreatic elastase induces liver injury by activating cytokine production within Kupffer cells via nuclear factor-kappa B. *J Gastrointest Surg* 2002;6:474-480
- 13 Hori Y, Takeyama Y, Ueda T, Shinkai M, Takase K, Kuroda Y. Macrophage-derived transforming growth factor-beta1 induces hepatocellular injury via apoptosis in rat severe acute pancreatitis. *Surgery* 2000;127:641-649
- 14 Murr MM, Yang J, Fier A, Foulis PR, Loughorn TP Jr, Epling-Burnette PK, Norman JG. Pancreatitis-associated ascitic fluid induces hepatocyte death independent of local cytokines. *J Surg Res* 2002;106:308-313
- 15 Takeyama Y, Hori Y, Takase K, Ueda T, Yamamoto M, Kuroda Y. Apoptotic cell death of hepatocytes in rat experimental severe acute pancreatitis. *Surgery* 2000;127:55-64
- 16 Yang J, Fier A, Carter Y, Liu G, Epling-Burnette PK, Bai F, Loughran TP Jr, Mastorides S, Norman JG, Murr MM. Liver injury during acute pancreatitis: the role of pancreatitis-associated ascitic fluid (PAAF), p38-MAPK, and caspase-3 in inducing hepatocyte apoptosis. *J Gastrointest Surg* 2003;7:200-207
- 17 Ueda T, Takeyama Y, Takase K, Hori Y, Kuroda Y, Ho HS. Hematin is one of the cytotoxic factors in pancreatitis-associated ascitic fluid that causes hepatocellular injury. *Surgery* 2002;131:66-74
- 18 Ueda T, Takeyama Y, Hori Y, Takase K, Goshima M, Kuroda Y. Pancreatitis-associated ascitic fluid increases intracellular Ca²⁺ concentration on hepatocytes. *J Surg Res* 2000;93:171-176
- 19 雷若庆, 张圣道. 全身炎症反应在急性胰腺炎发病机理中的意义. *中华肝胆外科杂志* 2000;6:76-77
- 20 Miyahara S, Isaji S. Liver injury in acute pancreatitis and mitigation by continuous arterial infusion of an antibiotic via the superior mesenteric artery. *Pancreas* 2001;23:204-211
- 21 Gloor B, Todd KE, Lane JS, Lewis MP, Reber HA. Hepatic kupffer cell blockade reduces mortality of acute hemorrhagic pancreatitis in mice. *J Gastrointest Surg* 1998;2:430-435

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 研究快报 •

大鼠胚胎胰腺外分泌功能基因的表达式调控

仲燕, 袁栋, 袁庆新, 刘超, 柴伟栋, 管晓翔, 周锦勇, 胡静静, 滕丽萍, 德伟

仲燕, 袁栋, 管晓翔, 周锦勇, 胡静静, 滕丽萍, 德伟, 南京医科大学生物化学教研室 江苏省南京市 210029

袁庆新, 刘超, 柴伟栋, 南京医科大学第一附属医院内分泌科 江苏省南京市 210029

江苏省科委应用基础资助项目, No.BZ2001046

项目负责人: 德伟, 210029, 江苏省南京市, 南京医科大学生物化学教研室. dewei_98@yahoo.com

电话: 025-86862728 传真: 025-86862728

收稿日期: 2004-05-28 接受日期: 2004-06-24

摘要

目的: 探讨大鼠胚胎胰腺发育外分泌功能基因表达式调控。

方法: 采用高密度寡核苷酸芯片(Affymetrix芯片)对E15.5和E18.5胚胎胰腺进行基因转录水平分析, 基于获得的基因表达式信息对UCSC, TRANSFAC, NCBI等公共数据库进行检索。

结果: 在差异或特异表达的1319个基因中与胰腺细胞分化相关的转录因子和信号分子表达均下调, 但胰腺外分泌部特有的转录因子PTF1-P48, Mist1表达显著上调, 多种消化性酶表达亦显著增强, 然而与分泌功能相关的VAMP-2却无表达。

结论: 从E15.5至E18.5大鼠胚胎胰腺外分泌部积极地完善其消化功能, 但尚不能分泌多种消化性酶。

仲燕, 袁栋, 袁庆新, 刘超, 柴伟栋, 管晓翔, 周锦勇, 胡静静, 滕丽萍, 德伟. 大鼠胚胎胰腺外分泌功能基因的表达式调控. *世界华人消化杂志* 2004;12(8): 1988-1990

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1988.asp>

0 引言

胰腺内外分泌部来源于共同的前体细胞-内胚层上皮细胞^[1], 近年来内分泌部发育进程研究及转录因子在其中的调控作用倍受关注, 2004年Melto *et al*^[2]以基因芯片技术建立了胰岛分化相关转录因子表达谱, 但外分泌部发育及其转录调控机制的研究进展却尚处于初期. 大鼠胚胎胰腺外分泌部标志物淀粉酶在E14.0开始表达, 在E15.5-E18.5腺泡结构渐清晰^[1], 但此时外分泌部是否具备消化功能尚未明确. PTF1-P48和Mist1是目前已发现的胰腺外分泌部特异表达的极少数转录因子之一, 二者均属于碱性螺旋-环-螺旋(bHLH)家族, 其在生理状态下胚胎胰腺外分泌部发育中的作用尚未见报道. 基因芯片技术已得到广泛应用^[3-4], 但尚未见该项技术被应用于研究外分泌胰腺的发育问题. 2003年Davidson *et al*^[5]提出基因调控网络的观点, 故我们采用基因芯片技术来探讨大鼠胚胎胰腺外分泌部在E15.5-E18.5功能完善进程及Mist1, PTF1-P48在其中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 成年SD大鼠30只, ♀20只, ♂10只, 于18:00时, 将雌雄以1:2合笼, 次日检测有阴栓者, 定为受精0.5 d(E0.5). 取E15.5, 18.5母鼠, 引颈处死, 分离出胚胎, 显微解剖镜下用显微镊子取出胰腺后, 迅速在液氮中冷冻. 用Trizol[®] Reagent(美国