

论著 · 临床研究

急性胰腺炎患者血清 MCP-1、IL-6 水平变化及临床意义*

胡 静, 孙少华, 潘朝辉, 李晓高, 伟 芳, 张 莉[△]

(石家庄市第一医院消化内科, 河北石家庄 050011)

摘 要:目的 探讨急性胰腺炎(AP)患者血清单核细胞趋化因子蛋白 1(MCP-1)和白细胞介素-6(IL-6)的动态变化及临床意义。方法 收集 2016 年 6 月至 2017 年 12 月该院收治的 103 例 AP 患者为研究对象, 根据病情将其分为轻症急性胰腺炎(MAP 组, $n=62$)和重症急性胰腺炎(SAP 组, $n=41$), 采用放射免疫法测定两组患者入院第 1、3、7 天血清 MCP-1、IL-6 水平, 并与同期随机选取的 40 例健康体检者(对照组)比较, 并分析血清 MCP-1、IL-6 对 AP 预后的预测价值。结果 MAP 组、SAP 组入院第 1 天血清 MCP-1、IL-6 水平及 APACHE II 评分均高于对照组, 且 MAP 组、SAP 组患者入院第 3、7 天高于第 1 天, 入院第 7 天低于入院第 3 天, 差异均有统计学意义($P<0.05$); SAP 组患者入院第 1、3、7 天血清 MCP-1、IL-6 水平及 APACHE II 评分均高于 MAP 组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。AP 患者血清 MCP-1、IL-6 与 APACHE II 评分呈不同程度正相关($P<0.05$)。入院第 3 天, 血清 MCP-1 鉴别诊断 AP 的最佳临界值为 31.6 pg/mL, ROC 曲线下面积 0.852, 灵敏度、特异度分别为 0.87、0.82, 准确性为 0.85; 血清 IL-6 鉴别诊断 AP 的最佳临界值为 35.9 ng/L, ROC 曲线下面积 0.876, 灵敏度、特异度分别为 0.91、0.85, 准确性为 0.87。结论 AP 患者血清 MCP-1、IL-6 异常改变, 并与病情严重程度及预后密切相关, 早期联合检测有助于判断 AP 患者病情及评估预后。

关键词:急性胰腺炎; 单核细胞趋化因子蛋白 1; 白细胞介素-6; 临床意义

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.04.005

中图法分类号:R446.62

文章编号:1673-4130(2019)04-0399-04

文献标识码:A

The levels of serum MCP-1 and IL-6 in patients with acute pancreatitis and its clinical significance*

HU Jing, SUN Shaohua, PAN Zhaohui, LI Xiaogao, WEI Fang, ZHANG Li[△]

(Department of Gastroenterology, Shijiazhuang First Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050011, China)

Abstract: **Objective** To explore the dynamic changes of serum monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1) and interleukin-6(IL-6) in patients with acute pancreatitis(AP) and its clinical significance. **Methods** A total of 103 patients with AP admitted to our hospital from June 2016 to December 2017 were selected, which were divided into mild AP(MAP group, $n=62$) and severe AP(SAP group, $n=41$) according to the condition of disease. The levels of serum MCP-1 and IL-6 at 1st, 3rd, 7th day after admission were determined by the radioimmunoassay. At the same time, a total of 40 healthy volunteers as control group were randomly selected. The predictive value of serum MCP-1 and IL-6 on for AP was analyzed. **Results** The serum MCP-1, IL-6 level and APACHE II score of MAP group and SAP group at 1st day were higher than those of control group($P<0.05$). The serum MCP-1, IL-6 level and APACHE II score of MAP group and SAP group at 3rd, 7th day were higher than those at 1st, and which at 7th were lower than those at 3rd ($P<0.05$). The serum MCP-1, IL-6 level and APACHE II score of SAP group at 1st, 3rd, 7th were higher than those of MAP group ($P<0.05$). Among patients with AP, serum MCP-1 and IL-6 were positively associated with APACHE II score ($P<0.05$). The best cutoff value of serum MCP-1 for AP was 31.6 pg/mL, and the area under ROC curve was 0.852, and the sensitivity and specificity was 0.87 and 0.82 respectively, and the accuracy was 0.85. The best cutoff value of serum IL-6 for AP was 35.9 ng/L, and the area under ROC curve was 0.876, and the sensitivity and specificity were 0.91 and 0.85 respectively, and the accuracy was 0.87. **Conclusion** The serum MCP-1 and IL-6 of patients with AP abnormal changes, which were closely related to the severity and prognosis. Early detection of MCP-1 and IL-6 can help to judge condition and evaluate prognosis.

* 基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划(20150753)。

作者简介: 胡静, 女, 副主任医师, 主要从事消化内镜的诊断和治疗方向研究。 [△] 通信作者, E-mail: 28341577@qq.com。

本文引用格式: 胡静, 孙少华, 潘朝辉, 等. 急性胰腺炎患者血清 MCP-1、IL-6 水平变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(4):

Key words: Acute pancreatitis; Monocyte chemoattractant protein-1; Interleukin-6; Clinical significance

急性胰腺炎(AP)是临床消化内科常见的急腹症,是由饮食节律变化以及外伤等多种原因引起胰腺内胰酶激活,导致胰腺组织自我消化、水肿、出血,甚至坏死所致^[1]。据报道显示^[2],AP 全球发病率约为 17.5/10 万~73.4/10 万,随着我国居民饮食结构的改变,其发病率呈逐年上升趋势。AP 临床表现主要有恶心呕吐、上腹部持续性锐痛或者钝痛等,根据病情严重程度可分为轻症 AP (MAP) 和重症 AP (SAP),有 10%~20% 的 MAP 患者病情未得到有效控制可演变为全身炎症反应综合征,并进一步形成 SAP, SAP 发病急且凶险,致死率高^[3]。早期评估 AP 病情严重程度及判断预后,对采取针对性干预措施有重要意义。病理学结果证实,AP 的发病及病情进展与炎症反应及免疫调节过程密切相关,细胞炎症因子参与了 AP 的发生、发展过程^[4]。单核细胞趋化因子蛋白(MCP-1)是重要的单核细胞趋化和激活因子,白细胞介素-6(IL-6)是由单核/巨噬细胞、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞等合并并分泌的细胞因子,研究发现^[5-6], MCP-1、IL-6 参与了机体的炎症反应和免疫调节过程。本研究通过检测 AP 患者血清 MCP-1 及 IL-6 水平,旨在探讨其在 AP 发生发展过程中的临床意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 6 月至 2017 年 12 月本院收治的 103 例 AP 患者为病例组,纳入标准:(1)急性腹痛、腹胀,并伴有恶心、呕吐等临床症状,胰腺彩色多普勒超声、CT 检查发现胰腺周围组织浸润,胰腺肿大,入院实验室检查结果提示尿淀粉酶和血清淀粉酶水平显著升高;(2)符合中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组制定的《中国急性胰腺炎诊治指南(2013 年版)》^[7];(3)首次急性发作,发病后入院时间<24 h。排除标准:(1)孕产妇及哺乳期的妇女;(2)心脏功能不全者;(3)肝、肾功能障碍者;(4)细菌所致全身炎症性疾病,创伤、严重烧伤等所致的非感染性炎症反应,真菌感染所致非细菌性感染性疾病;(5)自身免疫性疾病;(6)消化系统恶性肿瘤患者;(7)进入研究前 1 个月内服用过可能影响 MCP-1、IL-6 水平的抗炎药物。根据中国 AP 诊治指南标准将其分为 MAP 组和 SAP 组^[7],其中 MAP 组 62 例,男 35 例,女 27 例;年龄 39~77 岁,平均(52.3±8.5)岁;疾病类型:特发性 17 例,饮食性 20 例,酒精性 16 例,混合性 9 例。SAP 组 41 例,男 23 例,女 18 例;年龄 43~79 岁,平均(51.9±9.3)岁;疾病类型:特发性 10 例,饮食性 13 例,酒精性 12 例,混合性 6 例。并于同期随机选取 40 例健康体检者为对照组,男 22 例,女 18 例;年龄 37~76 岁,平均(52.9±8.5)岁。3 组的

性别构成比、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究获得医院伦理委员会的批准,研究对象在知情同意书上签字。

1.2 方法

1.2.1 AP 治疗 两组患者入院后均给予对症支持治疗,如早期禁食、导泻、抑制胰酶活性以及胰腺分泌,补液、全胃肠外营养支持治疗等,并根据病情采取针对性治疗方案,如内镜治疗、胰腺切除等手术治疗。

1.2.2 血清 MCP-1、SAP 水平测定 MAP 与 SAP 患者于入院第 1、3、7 天,对照组患者于入院体检时采取肘静脉血 3 mL,在室温环境下静置 30 min,以 3 000 r/min 的速度离心 10 min,留取上清液在-80℃环境下保存,留待检测。采用放射免疫试剂盒(美国, LINCO)测量各组血清 MCP-1、IL-6 水平,检测仪器为 CM570801(先进技术工业公司提供),严格按照试剂盒上的说明进行相关操作。

1.2.3 急性生理与慢性健康状况评分 II (APACHE II) 参考文献[8],采用 APACHE II 评分对 AP 患者病情进行评价,得分越高则 AP 病情越严重。

1.3 统计学处理 本研究中所有数据均采用 SPSS19.0 软件录入数据及统计分析,定量资料的描述采用($\bar{x}\pm s$)表示,多组独立样本的比较采用方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验,两独立样本的比较采用成组 t 检验,定性资料的描述采用率(%)表示,比较采用 χ^2 检验,血清 MCP-1、IL-6 与 APACHE II 评分的相关性采用 Pearson 积矩相关分析,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估血清 MCP-1、IL-6 对 AP 的诊断价值, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 MCP-1、IL-6 水平及 APACHE II 评分比较 MAP 组、SAP 组入院第 1 天血清 MCP-1、IL-6 水平及 APACHE II 评分均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);MAP 组、SAP 组患者入院第 3、7 天血清 MCP-1、IL-6 水平及 APACHE II 评分均高于第 1 天,入院第 7 天血清 MCP-1、IL-6 水平及 APACHE II 评分均低于第 3 天,差异均有统计学意义($P<0.05$);SAP 组患者入院第 1、3、7 天血清 MCP-1、IL-6 水平及 APACHE II 评分均高于 MAP 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 AP 患者血清 MCP-1、IL-6 水平与 APACHE II 评分的相关性分析 AP 患者血清 MCP-1 水平与 APACHE II 评分呈正相关($P<0.05$),其中入院第 3 天, MCP-1 与 APACHE II 评分相关性最强;IL-6 水平与 APACHE II 评分呈不同程度正相关性($P<0.05$),其中入院第 3 天, IL-6 水平与 APACHE II 评

分相关性最强。见表 2。

表 1 各组血清 MCP-1、IL-6 水平及 APACHE II 评分比较(̄x±s)

组别	时间	MCP-1(pg/mL)	IL-6(ng/L)	APACHE II 评分
MAP 组(n=62)	第 1 天	19.82±6.65△	18.97±4.63△	5.14±2.09△
	第 3 天	28.37±7.11*	29.30±3.97*	8.31±1.78*
	第 7 天	23.09±6.98*#	21.28±4.25*#	6.72±1.94*#
SAP 组(n=41)	第 1 天	31.24±7.30△&	23.24±5.02△&	7.75±2.36△&
	第 3 天	46.16±7.82* &	45.32±4.64* &	16.09±2.12* &
	第 7 天	35.62±6.79*#&	27.49±4.26*#&	10.23±1.90*#&
对照组(n=40)	第 1 天	9.73±6.98	7.24±4.11	2.36±1.51

注:与对照组比较,△P<0.05;与同组第 1 天比较,*P<0.05;与同组第 3 天比较,#P<0.05;与 MAP 组同期比较,&P<0.05

表 2 AP 患者血清 MCP-1、IL-6 与 APACHE II 评分的相关性

时间	指标	APACHE II 评分	
		r	P
第 1 天	MCP-1	0.639	0.001
	IL-6	0.711	<0.001
第 3 天	MCP-1	0.762	<0.001
	IL-6	0.708	<0.001
第 7 天	MCP-1	0.622	0.001
	IL-6	0.659	0.001

2.3 MCP-1、IL-6 对 MAP、SAP 的诊断价值 以 AP 患者第 3 天的血清 MCP-1、IL-6 水平绘制 ROC 曲线,当血清 MCP-1 临界值为 31.6 pg/mL 时,ROC 曲线下面积最大,为 0.852(95%CI:0.812,0.893),此时 MCP-1 诊断 MAP、SAP 的灵敏度、特异度分别为 0.87、0.82,准确性为 0.85;当血清 IL-6 临界值为 35.9 ng/L 时,ROC 曲线下面积最大,为 0.876(95%CI:0.827,0.906),此时 IL-6 诊断 MAP、SAP 的灵敏度、特异度分别为 0.91、0.85,准确性为 0.87。见图 1。

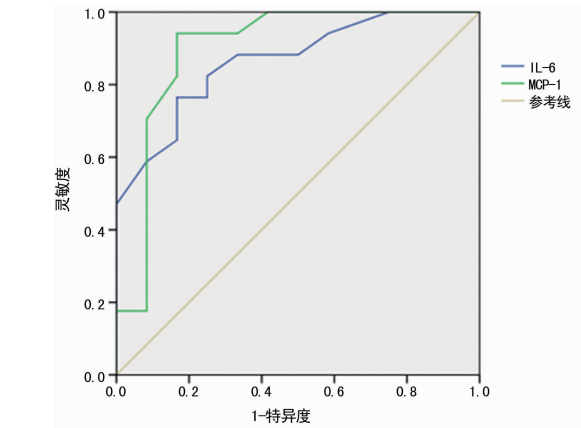


图 1 MCP-1、IL-6 对 MAP、SAP 的诊断价值

3 讨 论

随着人们生活节奏的加快以及饮食习惯的改变,

AP 发病率呈逐年上升趋势,严重威胁患者的健康和生命质量。MAP 主要以胰腺水肿为主,属于自限性疾病,在一定时期内即可自愈且预后良好,病死率低于 5%;SAP 病情较为严重,可呈明显的胰腺出血性坏死,当胰腺消化自身组织时常伴发多器官功能障碍综合征、全身炎症反应综合征,以及不同程度感染性坏死等局部并发症,预后较差,病死率超过 20%^[9-10]。准确判断 AP 患者病情严重程度及评估预后,对指导临床针对性治疗具有重要意义。

关于 AP 的发病机制,目前尚无统一论,但有研究发现^[11],AP 发病激活了胰腺间质中的白细胞,促进了炎症细胞因子的合成及释放,进一步增强细胞因子的级联反应而加重炎症反应,最终损伤胰腺等脏器,并诱发多器官功能综合征。可见,炎症因子介导了 AP 的发生发展过程,炎症介质的级联反应诱导了多器官功能障碍综合征及全身炎症反应综合征^[12]。寻找灵敏度高、特异性好的炎症细胞因子早期辅助诊断 AP 及其病情严重程度,并评估预后,对提高临床治疗效果,改善预后显得尤为重要。

MCP-1 属于趋化因子家族中的 CC 家族,是由 MCP-1 基因编码的蛋白,具有吸引单核细胞但不吸引淋巴细胞和中性粒细胞的功能。研究表明,炎性反应激活 MCP-1 表达可使单核细胞、巨噬细胞等局部白细胞浸润聚集,进一步促进并释放炎症介质,从而加重炎症反应的发生^[13-14]。已有研究证实,MCP-1 参与了阿尔茨海默病^[15]、冠状动脉综合征等炎症反应的发生^[16]。IL-6 是由成纤维细胞、内皮细胞、单核巨噬细胞等多种细胞在炎症反应的刺激下所合成并分泌的急性时相炎症细胞因子。研究显示,IL-6 可直接激活炎症细胞和血管内皮细胞,也可间接通过肝脏合成 C 反应蛋白,并且 IL-6 还能放大炎症反应速度,加重其程度而损伤组织器官^[17]。王治伟等^[18]发现 IL-6 在 AP 发病后 24 h 内异常升高,并且参与了 AP 病情的进展过程。

本研究结果显示,MAP 组、SAP 组患者入院第 1 天的血清 MCP-1、IL-6 水平均高于健康体检者,表明

血清 MCP-1 和 IL-6 通过介导炎性反应过程而参与了 AP 的发病过程。同时, MAP 组、SAP 组患者入院第 3、7 天的血清 MCP-1 和 IL-6 水平均高于第 1 天, 并且入院第 7 天的血清 MCP-1 和 IL-6 水平低于第 3 天。AP 患者发病后血清炎症因子 MCP-1、IL-6 水平升高, 炎性反应急剧加重, 但治疗后, 患者第 7 天的炎性反应逐渐下降, 但是仍较入院第 1 天严重, 提示动态检测 AP 患者血清 MCP-1 和 IL-6 水平对评估 AP 病情有重要价值。SAP 组患者入院第 1、3、7 天血清 MCP-1 和 IL-6 水平均高于 MAP 组, 提示 MCP、IL-6 水平可作为诊断 AP 病情严重程度的重要指标, 与有关研究结果一致^[14]。APACHE II 评分是评估 AP 患者生理病理性评分的重要指标, 能有效反映 AP 病情严重程度, 本研究结果显示 MAP 和 SAP 患者入院后 APACHE II 评分快速升高, 在入院第 3 天达到高点, 随后逐渐下降。Pearson 积矩相关分析发现, AP 患者发病后不同时点血清 MCP-1、IL-6 与 APACHE II 评分均呈不同程度正相关性, 并且在入院后第 3 天相关性最强, 进一步说明 MCP-1、IL-6 水平与 AP 病情严重程度密切相关, 是动态反映 AP 病情发生、发展过程及严重程度的血清学指标。因入院最第 3 天, 血清 MCP-1 和 IL-6 水平最高, 因此以第 3 天的血清 MCP-1 和 IL-6 水平绘制 ROC 曲线评估其对 MAP 和 SAP 的诊断价值, 结果表明, 当血清 MCP-1、IL-6 临界值分别为 31.6 pg/mL、35.9 ng/L 时, ROC 曲线下面积分别为 0.852、0.876, 提示 MCP-1、IL-6 对鉴别诊断 MAP、SAP 具有较高价值。

4 结 论

综上所述, 血清 MCP-1、IL-6 在 AP 发生、发展过程中异常改变, 并且与病情进展及严重程度密切相关, 早期动态监测血清 MCP-1 和 IL-6 对诊断 AP 病情严重程度及评估预后, 对指导临床开展针对性治疗有重要价值。

参考文献

- [1] ZEREM D, ZEREM O, ZEREM E. Role of clinical, biochemical, and imaging parameters in predicting the severity of acute pancreatitis[J]. *Euroasian J Hepato-gastroenterol*, 2017, 7(1): 1-5.
- [2] 郭浚, 胡刚, 曹梦娟. PCT、hs-CRP 及 IL-6 的水平变化对急性胰腺炎的临床意义[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2014, 23(12): 1471-1474.
- [3] BELYAEV O, HERZOG T, MUNDING J, et al. Protective role of endogenous melatonin in the early course of human acute pancreatitis[J]. *J Pineal Res*, 2011, 50(1): 71-77.
- [4] TANG X P, TANG G D, LIANG Z H, et al. Effects of ghrelin miRNA on inflammation and Calcium pathway in pancreatic acinar cells of acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2017, 46(10): 1305-1313.

- [5] BOELS M G, KOUDIJS A, AVRAMUT M C, et al. Systemic monocyte chemotactic protein-1 inhibition modifies renal macrophages and restores glomerular endothelial glycocalyx and barrier function in diabetic nephropathy[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(11): 2430-2440.
- [6] RAO S A, KUNTE A R. Interleukin-6: an early predictive marker for severity of acute pancreatitis[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2017, 21(7): 424-428.
- [7] 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]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(9): 656-660.
- [8] LARVIN M, MCMAHON M J. APACHE- II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis[J]. *Lancet*, 1989, 2(8656): 201-205.
- [9] LUO L Y, ZEN H, XU H R, et al. Clinical characteristics of acute pancreatitis in pregnancy: experience based on 121 cases[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(2): 333-339.
- [10] TONSI A F, BACCHION M, CRIPPA S, et al. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: the state of the art[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(24): 2945-2959.
- [11] 张彦, 郝英霞. 尿胰蛋白酶原激活肽测定对急性重症胰腺炎诊断价值[J]. *现代仪器与医疗*, 2013, 19(6): 36-39.
- [12] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014)[J]. *中华普通外科学文献: 电子版*, 2015, 53(2): 86-89.
- [13] SKOURAS C, DAVIS Z A, SHARKEY J, et al. Lung ultrasonography as a direct measure of evolving respiratory dysfunction and disease severity in patients with acute pancreatitis[J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 18(2): 159-169.
- [14] 朱琼媛, 王明春, 陶清元, 等. 单核细胞趋化因子蛋白 1、白细胞介素 8 的动态变化对急性胰腺炎严重度评估价值分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(10): 1365-1370.
- [15] HO L, ZHAO W, DAMS-O D, Connor K, et al. Elevated plasma MCP-1 concentration following traumatic brain injury as a potential "predisposition" factor associated with an increased risk for subsequent development of alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31(2): 301-313.
- [16] KAUR R, MATHAROO K, ARORA P, et al. Association of-2518A>G promoter polymorphism in the monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1) gene with type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2013, 7(10): 750-755.
- [17] 丁凯宏, 班副植, 黄承乐, 等. 急性胰腺炎患者血清降钙素原、超敏 C 反应蛋白、白细胞介素 6 水平变化及临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(17): 2241-2242.
- [18] 王治伟, 迟琼. 急性胰腺炎患者血清 TNF- α 、IL-6 及 hs-CRP 水平变化及临床意义[J]. *白求恩医学院学报*, 2012, 10(2): 85-87.