

## • 综述 •

## IL-10 在急性胰腺炎时的保护作用及临床应用研究进展

岳军忠 综述 谷俊朝 审校

[关键词] 急性胰腺炎; 细胞因子; 白细胞介素 10

中图分类号: R657.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-9771(2003)06-0373-03

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的急腹症之一,临床上分为急性水肿性胰腺炎(acute edematous pancreatitis, AEP)和急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP),总死亡率约 10%,但发展为急性出血坏死性胰腺炎后,死亡率达 20%—30%<sup>[1]</sup>。随着对胰腺炎研究的深入,人们认识到,AP 是一种全身性炎症反应。1988 年, Rinderkench 提出“白细胞过度激活学说”,认为由于吞噬细胞过度刺激中性粒细胞,导致炎症介质及细胞因子的产生和释放,造成不同程度的全身性炎症反应,进而导致多脏器衰竭<sup>[2]</sup>。

细胞因子由造血系统、免疫系统或炎症反应中的活化细胞产生,能调节细胞分化增殖和诱导细胞功能,是高活性的多肽、蛋白质或糖蛋白。研究发现,AP 可以激活炎症介质和细胞因子如白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 8(interleukin-8, IL-8)、白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )。这些细胞因子在 AP 的发生、发展及转归中起着重要作用<sup>[1-4]</sup>。IL-10 是一种抗炎细胞因子,能抑制 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  等促炎因子的产生,减轻 AP 的严重程度,并对脏器损伤有保护作用。

### 1 白细胞介素 10(IL-10)的特性

IL-10 由 T 淋巴细胞经抗原或多克隆活化剂刺激后产生(主要由 Th2 细胞产生,也可由单核巨噬细胞、间质细胞、活化 B 细胞等产生),分子量约 35—40kDa,是一种能抑制 Th1 淋巴细胞释放细胞因子的免疫调节因子<sup>[5]</sup>,也是 Th2 淋巴细胞的活性标志之一<sup>[6]</sup>。IL-10 的基因位于 1q。成熟的 IL-10 含有 160 个氨基酸残基,其前体为 178 肽,其中 18 个氨基酸是信号肽。在炎症反应中,IL-10 主要来源于单核巨噬细胞。IL-10 主要抑制巨噬细胞向 Th1 细胞呈递抗原,减少巨噬细胞的 MHC-2 分子表达,从而抑制细胞因子(包括

IL-1、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等)的合成<sup>[7]</sup>,其机制可能是 IL-10 与其受体结合后,抑制酪氨酸激酶、肌酸三磷酸、核细胞因子(nuclear factor-Kappa B, NF-kB)的活性,从而抑制多种基因的转录<sup>[8]</sup>。

### 2 IL-10 在急性胰腺炎时对胰腺的保护作用

Yasuda 等发现,通过结扎胰胆管建立的急性胰腺炎模型在结扎 1—3 天后,IL-1、IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$  mRNA 在胰腺组织中的表达上升,说明细胞因子介入 AP 的炎症过程<sup>[9]</sup>。而 Van Laethem 等发现,通过腹腔注射蛙皮素诱导建立的急性坏死性胰腺炎(ANP)鼠模型血浆 IL-10 浓度明显升高,于诱导 8h 时达到峰值,并且 IL-10 mRNA 和 TNF- $\alpha$  mRNA 在胰腺、肝脏、肺组织中的表达增加<sup>[10]</sup>。用单克隆抗 IL-10 抗体阻断内源性 IL-10 的活性后,胰腺炎症的严重程度明显增加,血浆中 TNF- $\alpha$  的浓度增加 75%,而且 TNF- $\alpha$  mRNA 在胰腺、肝脏、肺组织中的表达分别增加 33%、29% 和 43%。金忱等研究发现,用 1.5% 和 3.5% 牛磺胆酸钠胰胆管注射建立的急性水肿性胰腺炎(AEP)及急性坏死性胰腺炎(ANP)鼠模型血浆和胰腺组织中 IL-10 水平平均升高,但 AEP 大鼠显著高于 ANP 大鼠,提示 IL-10 作为抗炎因子当发生 AP 时,在细胞因子的平衡中起重要作用;同时,RT-PCR 检测可见 TNF- $\alpha$  mRNA 和 IL-10 mRNA 在 AP 时表达上调,与血浆和组织中的细胞因子浓度呈正比,故认为胰腺本身就是释放炎症介质的器官<sup>[11]</sup>。

Rongione 等用蛙皮素诱导 AP(在诱导前 1h 和诱导后 2h 分别腹腔注射 IL-10 15 000U,并每 3h 注射 1 次),发现注射 IL-10 后,血浆淀粉酶浓度明显下降,胰腺组织水肿、炎症浸润减轻、空泡形成减少,而且血浆中检测不到 TNF- $\alpha$ ,因而认为 IL-10 在发生 AP 时能减轻胰腺炎症的严重程度,对胰腺有保护作用<sup>[12]</sup>。Kusske 用不含胆碱的 0.5% 乙硫氨酸饲料喂养小鼠诱发 AP,并用 IL-10 10 000U 给予治疗,发现 IL-10 能降低血浆淀粉酶浓度,减轻胰腺组织的水肿、坏死,经 80h 的观察,用 IL-10 治疗的小鼠全部成活,而对照组的死亡率高达 40%<sup>[11]</sup>。Zou 等用载有 IL-10 基因的脂质体治疗 ANP 大鼠,发现 IL-10 在胰腺、肝脏、肺组织中的含量明显增高(用酶联免疫法测定),且血浆中淀

作者单位:1. 100054 北京市,首都医科大学 2001 级研究生;100077 北京市,北京博爱医院普通外科(岳军忠);2. 100050 北京市,首都医科大学附属北京友谊医院普外科(谷俊朝)。作者简介:岳军忠(1969-),男,湖南邵阳市人,主治医师,主要研究方向:肝胆胰疾病的外科治疗。

粉酶、TNF- $\alpha$  的浓度迅速下降, 胰腺、肝、肺的病理变化得到改善, ANP 大鼠的 7 天存活率为 70%, 而未治疗组存活率为 10%<sup>[13]</sup>。

上述实验研究显示, IL-10 与急性胰腺炎有密切关系, 内源性或外源性 IL-10 可以抑制单核细胞和巨噬细胞的活性, 从而抑制这些细胞释放促炎因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等), 调节全身免疫反应及炎症反应, 对胰腺具有保护作用。

### 3 IL-10 在急性胰腺炎时对胰腺外脏器的保护作用

**3.1 IL-10 在 AP 时对肺的保护作用** 肺损伤是 ANP 最常见的胰腺外脏器并发症, 约 1/3 ANP 患者可能出现急性肺损伤及成人呼吸窘迫综合征(adult respiratory distress syndrome, ARDS), 约 60% 的患者在 1 周内死亡<sup>[14]</sup>。Gloor 用不含胆碱而含 0.5% 乙硫氨酸的饲料喂养不能产生 IL-10 的小鼠(IL-10 knockout mice, KO)与正常小鼠, 66h 后诱发 AP, 观察小鼠的肺水肿程度、肺髓过氧化酶(myeloperoxidase, MOP)含量及肺组织病理变化, 评估 AP 时肺损伤的程度。结果 KO 小鼠的上述指标值均高于正常小鼠, 肺的湿重/干重比率为  $5.3 \pm 0.2$  vs  $4.3 \pm 0.13$ , 肺的 MOP 含量(U/g)为  $1.9 \pm 0.2$  vs  $1.1 \pm 0.08$ , 胰腺组织病理评分为  $7.1 \pm 0.8$  vs  $5.3 \pm 0.5$ , 提示不能产生 IL-10 的小鼠在 AP 时肺损伤的程度明显加重, IL-10 对 AP 时并发的肺损伤有保护作用<sup>[15]</sup>。Osmann 通过胰管注射 5% 鹅脱氧胆酸诱发兔 ANP(在诱导前 30min 注射 IL-10 促效剂 IT9302, 剂量为 200mg/kg), 与对照组进行对比发现, 治疗组血浆中的 TNF- $\alpha$ 、IL-8 浓度明显下降, 腹水减少, 肺组织中性粒细胞浸润及聚积减轻, 肺组织中的 CD11b/CD18 阳性细胞减少, 故认为 IL-10 促效剂 IT9302 能降低 IL-8 的血浆浓度, 减少肺组织中的 CD11b/CD18 阳性细胞, 对肺损伤有保护作用<sup>[16]</sup>。中性粒细胞与内皮细胞黏附是炎症反应的最初现象, 是引起内皮细胞和肺组织损伤的关键, 而中性粒细胞表面的黏附分子(CD11b/CD18)与内皮细胞的配体细胞间黏附分子(ICAM-1)的结合是黏附过程的关键。IL-8 能增强中性粒细胞表面 CD11b/CD18 的表达。

**3.2 IL-10 在 AP 时对肝的保护作用** 肝损伤是 AP 时全身炎症反应的结果。肝损伤不但可加重 AP 患者的病情, 而且直接影响预后, 甚至可发展为肝功能衰竭, 导致死亡。近年来的研究认为, 发生 AP 时胰腺腺泡坏死, 释放大量胰酶, 其中的弹性蛋白酶能激活肝脏 Kupper 细胞中 NF-kB 的活性, 产生大量的 TNF- $\alpha$ , 导致肝细胞损害<sup>[17-19]</sup>。

Louis 用半乳糖胺和脂多糖诱导鼠的肝损伤, 并在诱导前 30min 给予重组 IL-10, 与对照组进行对比发现, 治疗组小鼠血浆 TNF- $\alpha$  及丙氨酸转移酶的浓度分

别下降 67% 和 94%, 肝细胞坏死明显减轻<sup>[20]</sup>。Yoshidome 利用缺血/再灌注引发小鼠肝损伤, 通过尾静脉注射 IL-10(1mg)后发现, 肝的 NF-kB 活性被抑制, TNF- $\alpha$  mRNA 表达下调, MOP 浓度下降 70%, 肝脏水肿减轻 47%<sup>[21]</sup>。

谷俊朝等用 5% 牛磺胆酸钠胰胆管注射建立小鼠 ANP 模型, 并将小鼠分为分为正常组、ANP 组及 IL-10 治疗组, 结果 ANP 组小鼠肝组织 IL-10、TNF- $\alpha$  明显高于正常对照组, 而治疗组 IL-10 水平高于 ANP 组, 但 TNF- $\alpha$  减少, 肝脏的病理变化程度减轻<sup>[22]</sup>。Mitter 利用腺病毒转染人或病毒的 IL-10 基因治疗 CDE 诱导的 AP 小鼠(在诱导前 30min 从尾静脉注射含有转染 IL-10 基因的腺病毒缓冲液), 结果小鼠的血淀粉酶、脂酶浓度明显下降, 肝脏的 IL-1a、IL-6 含量降低, MOP 活性明显下降, 而血浆、肺、肝脏中的 IL-10 含量明显升高<sup>[23]</sup>。

以上实验说明, IL-10 是抗炎因子, 能通过抑制 NF-kB 活性而抑制炎症因子的释放; 在发生 AP 时, 应用 IL-10 有利于促炎因子与抗炎因子之间的平衡, 对肝脏损伤有保护作用。

### 4 IL-10 的临床应用

**4.1 IL-10 对 AP 的诊断及评估作用** Berney 等通过测定 19 例重症急性胰腺炎和 24 例轻型急性胰腺炎患者的血清细胞因子, 发现两者的促炎因子 IL-6 和 IL-8 血清浓度有明显差异, ANP 患者血清 IL-10 浓度在发病时即达到峰值, 并在 5 天内维持在较高水平; 而轻型急性胰腺炎患者 IL-10 的血清浓度在发病时升高, 但随后迅速下降<sup>[24]</sup>。Brivet 对 55 例 ANP 患者早期血浆细胞因子的研究发现, 36% 的患者 TNF- $\alpha$  浓度升高, 92% 的患者 IL-6 浓度升高, 而 100% 的患者血清 IL-10 浓度升高, 平均浓度达  $92 \pm 15$  pg/ml(正常值为  $< 10$  pg/ml)<sup>[25]</sup>。这些研究结果提示, 在急性胰腺炎早期, 各种炎症细胞释放促炎因子及抗炎因子, IL-10 的血浆浓度与急性胰腺炎的严重程度有关。

在临床上, 常用胰酶测定诊断 AP, 但不能评定 AP 的严重程度<sup>[26]</sup>。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)虽能反映 AP 的严重程度, 但在临床出现症状后 3 天才能达到最大浓度, 因而早期评估疾病严重程度的效果不佳<sup>[27]</sup>。Chen 等测定了 50 例 AP 患者第 1 天及第 2 天的 IL-10 和 CRP 血浆浓度, 发现第 1 天的 IL-10 浓度诊断 AP 及判断其严重程度的准确率为 84%, 而 CRP 为 78%, 因而认为 IL-10 测定可作为一项早期诊断指标<sup>[28]</sup>。

**4.2 IL-10 对 AP 的预防作用** John 等对 200 例需要进行内窥镜逆行胆胰管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)检查及治疗的患

者,利用双盲、随机法在检查前 15min 分别给与 IL-10 (8 $\mu$ g/kg)和安慰剂,观察急性胰腺炎的发生率,结果 IL-10 组的发病率为 10.9%,而安慰剂组为 9.1%,两者无显著性差异<sup>[29]</sup>。而 Deviere 将 137 例患者随机分成 3 组:第 1 组(45 例)给予 IL-10 4 $\mu$ g/kg;第 2 组(48 例)给予 IL-10 20 $\mu$ g/kg;第 3 组(44 例)给予安慰剂,分别在行 ERCP 前 30min 进行干预,结果分别有 5、3、11 人出现 AP,3 组之间有显著性差异,因而认为 IL-10 可预防 ERCP 诱导的 AP<sup>[30]</sup>。以上两项研究的结果不一,可能与患者不同,或 IL-10 干预剂量不同有关。

总之,细胞因子与 AP 有密切关系,促炎因子对 AP 的发生、发展及预后有重要作用;IL-10 是一种抗炎因子,能抑制 Th1 细胞、单核/巨噬细胞和中性粒细胞产生促炎因子,在胰腺炎时对肺、肝具有保护作用,可减少 AP 的并发症,提高治愈率,为临床治疗 AP 提供了一种新的方法。

#### [参考文献]

- [1] Kusske AM, Rongrone AJ, Ashley SW, et al. Interleukin-10 prevents death in lethal necrotizing pancreatitis in mice [J]. *Surgery*, 1996, 120(2): 284—288.
- [2] Rinderkench H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? [J]. *Int J Pancreatol*, 1988, 3: 105—120.
- [3] Heath DL, Cruickshank DH, Gudgeon M, et al. Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein and potential as early means of severity assessment in acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 1993, 66: 41—45.
- [4] Grewal HP, Mohey EDA, Gaber L, et al. Amelioration of the physiologic and biochemical changes of acute pancreatitis using an anti-TNF alpha polyclonal antibody [J]. *Am J Surg*, 1994, 167: 214—219.
- [5] Nosmann TR, More KW. The role of IL-10 in crossregulation Th1 and Th2 responses [J]. *Immunol Today*, 1991, 12(3): A49—53.
- [6] Geiessler K. Current status of clinical development of interleukin-10 [J]. *Curr Opin Hematol*, 1996, 3: 203—208.
- [7] de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes [J]. *J Exp Med*, 1991, 174(5): 1209—1220.
- [8] 孙卫民,王惠琴.细胞因子研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,1999.495.
- [9] Yasuda H, Kataoka K, Ichimura H, et al. Cytokine expression and induction of acinar cell apoptosis after pancreatic duct ligation in mice [J]. *J Interfer Cytokine Res*, 1999, 19(6): 637—644.
- [10] Van Laethem JL, Eskinazi R, Louis H, et al. Multisystemic production of interleukin 10 limits the severity of acute pancreatitis in mice [J]. *Gut*, 1998, 43(3): 408—413.
- [11] 金忱,倪泉兴,张群华,等.急性胰腺炎大鼠 TNF $\alpha$  mRNA, IL-10 mRNA 表达和胰腺细胞凋亡的研究 [J]. *中华外科杂志*, 2001, 39(8): 626—628.
- [12] Rongione AJ, Kusske AM, Kwan K, et al. Interleukin 10 reduces the severity acute pancreatitis in rats [J]. *Gastroenterology*, 1997, 112(3): 960—967.
- [13] Zou WG, Wang DS, Lang MF, et al. Human interleukin 10 gene therapy decreases the severity and mortality of lethal pancreatitis in rats [J]. *J Surg Res*, 2002, 103: 121.
- [14] Shieds CJ, Winter DC, Redmond HP. Lung injury in acute pancreatitis: mechanisms, prevention and therapy [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2002, 8(2): 158—163.
- [15] Gloor B, Todel KE, Lance JS, et al. Mechanism of increased lung injury after acute pancreatitis IL-10 knockout mice [J]. *J Surg Res*, 1998, 80(1): 110—114.
- [16] Osman MO, Jacobsen NO, Kristensen JU, et al. IT9302, a synthetic interleukin-10 agonist, diminishes acute lung injury in rabbits with acute necrotizing pancreatitis [J]. *Surgery*, 1998, 124(3): 584—592.
- [17] Murr MM, Yang J, Fier A, et al. Pancreatic elastase induces liver injury by activating cytokine production within Kupffer cells via nuclear factor-kappa B [J]. *J Gastrointest Surg*, 2002, 6(3): 474—480.
- [18] Miyahara S, Isaji S. Liver injury in acute pancreatitis and mitigation by continuous arterial infusion of an antibiotic via the superior mesenteric artery [J]. *Pancreas*, 2001, 23: 204.
- [19] Jaffray C, Yang J, Norman J. Elastase mimics pancreatitis-induced hepatic injury via inflammatory mediators [J]. *J Surg Res*, 2000, 90(2): 95—101.
- [20] Louis H, Le Mione O, Peny MO, et al. Hepatoprotective role of interleukin 10 in galactosamine/lipopolysaccharide mouse liver injury [J]. *Gastroenterology*, 1997, 112: 935.
- [21] Yoshidome H, Kato A, Edwards MJ, et al. Interleukin-10 suppresses hepatic ischemia/reperfusion injury in mice: implications of a central role for nuclear factor kappa B [J]. *Hepatology*, 1999, 30(1): 203—208.
- [22] 谷俊朝,王宇,张忠涛,等.外源性 IL-10 对急性坏死性胰腺炎肝损害大鼠的保护作用 [J]. *中华新医学*, 2002, 3: 873.
- [23] Mitter RM, Ferry MA, Murday ME, et al. Adenoviral delivery of human and viral IL-10 in murine sepsis [J]. *J Immunology*, 2001, 167: 1053—1059.
- [24] Berney T, Casche Y, Robert J, et al. Serum profiles of interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10 in patients with severe and mild acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 1999, 18: 371.
- [25] Brivet FG, Emile D, Galanaud P, et al. Pro and anti-inflammatory cytokines during severe pancreatitis, an early and sustained response, although unpredictable of death [J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(4): 749—755.
- [26] Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon AM, et al. The relationship between pancreatic enzyme release and activation the acute phase protein response in patients with acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 1995, 10: 347—353.
- [27] Uhl M, Buchler M, Malfertheimer P, et al. PMN-elastase in comparison with CRP antiprotease and LDH as indicator of necrosis in human acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 1991, 6: 253—259.
- [28] Chen CC, Wang SS, Lu RH, et al. Serum interleukin-10 and interleukin-11 in patients with acute pancreatitis [J]. *Gut*, 1999, 25: 895—899.
- [29] John A, Dumot DO, Darwin L, et al. A randomized double blind study of interleukin-10 for the prevention of ERCP-induced pancreatitis [J]. *J Gastroenterol*, 2001, 96(7): 2098.
- [30] Deviere J, Le Moine O, Van Laethem JL, et al. Interleukin-10 reduces the incidence of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography [J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(2): 489.