

·论著·

白细胞介素-6 对重症急性胰腺炎
早期判别预后的作用研究

苗利辉 宋青 刘辉 潘亮 周飞虎

【摘要】 目的 探讨白细胞介素-6(IL-6)对重症急性胰腺炎(SAP)患者预后的判别意义。**方法** 回顾性分析本院重症医学科 2006 年 1 月至 2012 年 9 月 62 例 SAP 患者的临床资料。按预后分为死亡组(15 例)和存活组(47 例)两组,比较两组患者入院后 24、48、72 h 血清 IL-6 水平,对入院 48 h 的 IL-6 水平与急性生理学及慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分、CT 严重度指数(CTSI)进行相关性分析,并描绘 48 h IL-6 值的受试者工作特征曲线(ROC 曲线),分析 IL-6 值在发病早期判别预后的意义。**结果** 死亡组患者入院后 IL-6 水平升高后显著降低,存活组患者 IL-6 水平逐渐下降;死亡组入院 48 h、72 h IL-6(ng/L)水平显著高于存活组(545.5 ± 265.7 比 147.2 ± 107.0 , 243.0 ± 133.6 比 119.0 ± 69.5 , 均 $P < 0.01$)。SAP 患者入院 48 h IL-6 水平的 ROC 曲线下面积为 0.930,且存活组和死亡组入院 48 h IL-6 水平与 APACHE II 评分($r=0.930$, $P=0.003$, $r=0.964$, $P=0.000$)、CTSI($r=0.915$, $P=0.000$, $r=0.921$, $P=0.005$)均呈显著正相关。**结论** 血清 IL-6 水平可以在 SAP 发病早期(48 h)判别预后。

【关键词】 急性胰腺炎,重症; 白细胞介素-6; 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II 评分; CT 严重度指数; 病死率

Clinical study of prognostic value of interleukin-6 in severe acute pancreatitis MIAO Li-hui, SONG Qing, LIU Hui, PAN Liang, ZHOU Fei-hu. Department of Critical Care Medicine, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: SONG Qing, Email: songqing3010301@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the value of serum interleukin-6 (IL-6) level as a prognostic indicator in severe acute pancreatitis (SAP) patients. **Methods** Data of 62 cases of SAP admitted to Department of Critical Care Medicine from January 2006 to September 2012 were retrospectively analyzed. They were divided into two groups: non-survivor group ($n=15$) and survivor group ($n=47$). Serum levels of IL-6 at 24, 48, 72 hours after admission were compared between two groups. Correlation between IL-6 value and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score and CT severity index (CTSI) at 48 hours were analyzed. The receiver-operating characteristic curve (ROC curve) was plotted at 48 hours to analyze the accuracy of IL-6 value as a prognostic indicator in the initial stage of SAP. **Results** The IL-6 values were elevated obviously followed by a lowering in non-survivor group. However, it continued to decrease gradually in survivor group. The IL-6 values (ng/L) of non-survivor group were significantly higher than those of survivor group at 48 hours and 72 hours after admission (545.5 ± 265.7 vs. 147.2 ± 107.0 , 243.0 ± 133.6 vs. 119.0 ± 69.5 , both $P < 0.01$). IL-6 ROC had an area under curve (AUC) of 0.930 at 48 hours. In both groups, IL-6 values and APACHE II score showed a positive correlation ($r=0.930$, $P=0.003$; $r=0.964$, $P=0.000$), and also between IL-6 values and CTSI ($r=0.915$, $P=0.000$; $r=0.921$, $P=0.005$) at 48 hours. **Conclusion** IL-6 can be a useful indicator of the prognosis in the initial stage of SAP (48 hours).

【Key words】 Severe acute pancreatitis; Interleukin-6; Acute physiology and chronic health evaluation II; CT severity index; Mortality

急性胰腺炎(AP)是临床上常见的较凶险、病死率较高的急腹症,分为轻型急性胰腺炎(MAP)及重症急性胰腺炎(SAP)。近年来 SAP 发病率逐渐上升,病死率可高达 20%~30%^[1]。SAP 患者存在全身炎症反应,在其发病早期白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)等感染指标即显著升

高^[2]。回顾性分析本科 62 例 SAP 患者入院后 72 h 内 IL-6 的变化趋势,探讨 IL-6 随时间变化的基本规律及其预后价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料: 回顾性分析本院重症医学科 2006 年 1 月至 2012 年 9 月 62 例 SAP 住院患者的临床资料,其中男性 39 例,女性 23 例;年龄(35 ± 9)岁。诊断均符合 SAP 的标准^[3],且具有下列任意一项:局部并发症(胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿);器官衰竭;Ranson 指标 ≥ 3 项;急性生理学及慢性健康状况

评分系统 II (APACHE II) 评分 ≥ 8 分; CT 分级为 D、E 级。

本研究符合医学伦理学标准, 经医院伦理委员会批准, 所有治疗和检测经患者或家属知情同意。

1.2 分组及研究方法: 根据预后将患者分为死亡组和存活组, 比较两组患者入院后 24、48、72 h 的 IL-6 水平, 以及 IL-6 与 APACHE II 评分、CT 严重度指数 (CTSI)^[4] 的相关性, 并分析入院 48 h 时 IL-6 值作为预后判别指标的敏感度和特异度。

1.3 统计学处理: 使用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较使用方差分析; 建立受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析入院 48 h 的 IL-6 值作为预后判别指标的敏感度和特异度; 各指标的相关性采用 Pearson 相关性分析法。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 预后: 62 例 SAP 患者中, 15 例因发生严重多器官功能衰竭 (MOF) 及脓毒症死亡, 病死率为 24.2%。存活组患者状态好转后转入普通病房继续治疗, 住院 50 ~ 90 d 均痊愈出院, 无后遗症。

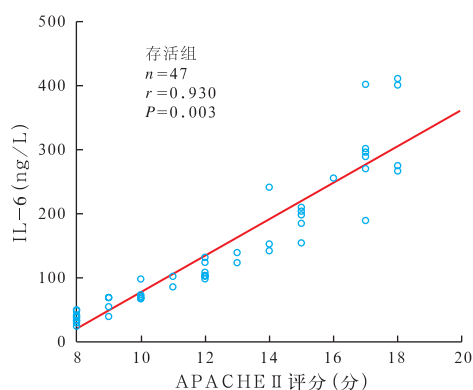
2.2 两组不同时间点血清 IL-6 的变化比较 (表 1): 在入院后 72 h 观察期内, 死亡组 IL-6 水平在轻度升高后显著下降; 存活组 IL-6 水平持续下降。死亡组患者各时间点 IL-6 水平均高于存活组, 在入院后 48 h、72 h 差异有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。

表 1 不同预后两组 SAP 患者入院后 72 h 内血 IL-6 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6 (ng/L)		
		24 h	48 h	72 h
存活组	47	266.3 $\pm$ 179.9	147.2 $\pm$ 107.0 ^a	119.0 $\pm$ 69.5 ^a
死亡组	15	343.9 $\pm$ 166.6	545.5 $\pm$ 265.7	243.0 $\pm$ 133.6

注: SAP: 重症急性胰腺炎, IL-6: 白细胞介素 -6; 与死亡组比较,

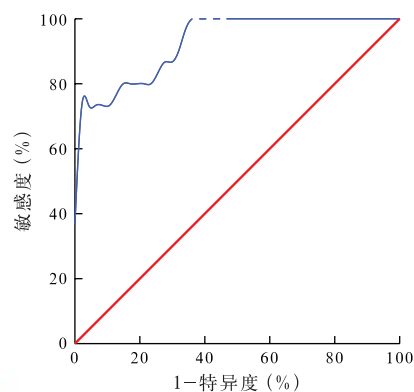
^a $P < 0.01$



注: SAP: 重症急性胰腺炎, IL-6: 白细胞介素 -6, APACHE II: 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II

图 2 不同预后两组 SAP 患者入院 48 h 血清 IL-6 值与 APACHE II 评分的相关性

2.3 患者入院 48 h 时 IL-6 的 ROC 曲线分析 (图 1): 62 例 SAP 患者入院 48 h 时血清 IL-6 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.930。



注: SAP: 重症急性胰腺炎, IL-6: 白细胞介素 -6, ROC 曲线: 受试者工作特征曲线

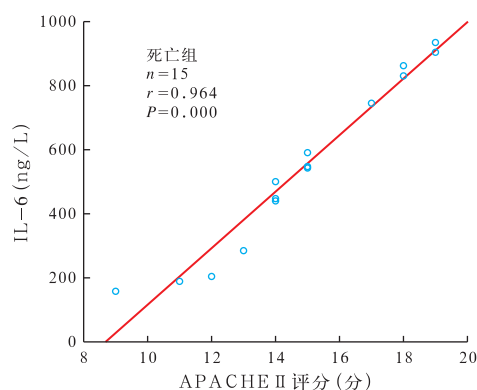
图 1 62 例 SAP 患者入院 48 h 时血清 IL-6 的 ROC 曲线

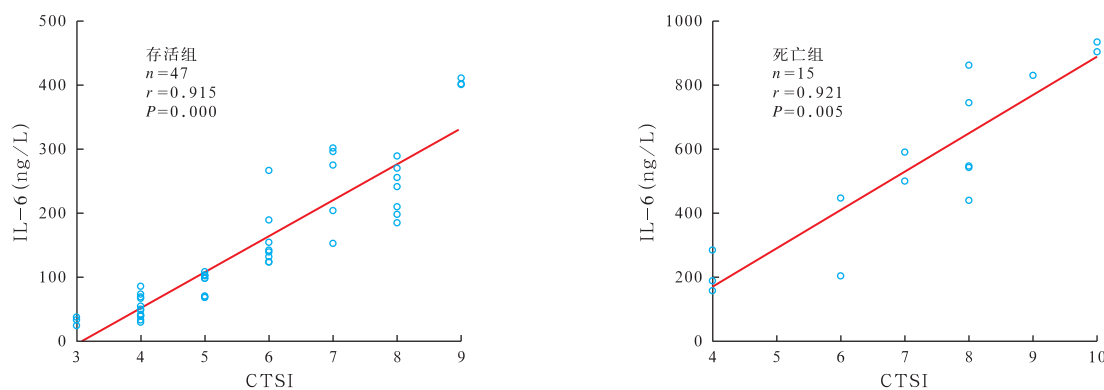
2.4 患者入院 48 h IL-6 值与 APACHE II 评分的相关性 (图 2): Pearson 相关性分析结果显示, SAP 患者入院 48 h IL-6 值与 APACHE II 评分呈显著正相关 (存活组 $r = 0.930$, $P = 0.003$; 死亡组 $r = 0.964$, $P = 0.000$), APACHE II 评分越高, 其 IL-6 值相应也升高, 说明 SAP 患者病情越重, IL-6 水平越高。

2.5 患者入院 48 h IL-6 值与 CTSI 的相关性 (图 3): Pearson 相关性分析结果显示, SAP 患者入院 48 h IL-6 值与 CTSI 呈显著正相关 (存活组 $r = 0.915$, $P = 0.000$; 死亡组 $r = 0.921$, $P = 0.005$), 说明 SAP 患者病变越重, 其 IL-6 水平就越高。

3 讨论

SAP 病情凶险、并发症多、病死率较高, 近 10 年来, 随着 SAP 外科治疗的进展, 治愈率有所提高, 但总体病死率仍居高不下。SAP 患者有两个死亡危险因素: 早期死因多为全身炎症反应综合征 (SIRS) 所





注: SAP: 重症急性胰腺炎, IL-6: 白细胞介素 -6, CTSI: CT 严重度指数

图 3 不同预后两组 SAP 患者入院 48 h 血清 IL-6 值与 CTSI 的相关性

致的 MOF; 后期的死因主要为胰腺坏死性感染所致脓毒症、出血、肠痿、胰痿等并发症^[5]。如何能找到一种敏感的指标, 早期预测 SAP 患者的预后, 为临床治疗提供帮助, 是临床医师十分关注的问题。本研究发现: 死亡组与存活组患者入院 24 h IL-6 没有显著差异, 但入院 72 h 内死亡组 IL-6 先升高后降低, 存活组 IL-6 逐渐下降, 48 h 后死亡组 IL-6 显著高于存活组, 且在 48 h 时差距最大, 因此, 本研究选取两组 IL-6 数值差异最显著的时间点 48 h, 绘制了死亡组与存活组 IL-6 值的 ROC 曲线, AUC 为 0.930。并且 APACHE II 评分、CTSI 较高的患者, 48 h 时 IL-6 水平也相应升高, 入院 48 h IL-6 水平与相应时间的 APACHE II 评分、CTSI 呈显著正相关, 提示 SAP 患者 IL-6 水平与病情严重程度、胰腺病变之间存在密切联系。

SIRS 在 SAP 的发病机制中起到重要作用。在 SAP 的发病过程中, 胰腺的局部炎症反应诱发了 SIRS, 导致多器官功能障碍甚至死亡。炎症“瀑布”反应的激活导致 SIRS 发生, 这一过程是由多种细胞因子所介导, 包括肿瘤坏死因子(TNF)、IL-6、单核细胞和补体系统。在 SIRS 发展过程中, 细胞因子不仅能够导致局部组织损伤, 并且能够诱发远隔器官受累^[6], 从而介导全身炎症反应的发生。IL-6 是在炎症刺激下, 由多种细胞如单核细胞、巨噬细胞及血管内皮细胞等释放的介导急性时相反应的主要因子。在急性反应期, IL-6 不仅有广泛的促炎症反应作用, 还能诱导肝脏合成多种急性期蛋白, 如 CRP、血清淀粉样蛋白 A 等, 因此在急性炎症期血清 IL-6 升高较 CRP 早 24~36 h^[7]。与 CRP 相比, IL-6 是一个早期升高的、敏感度较高的预测疾病严重程度的指标^[8]。IL-6 在 AP 发病早期即升高, 升高的程度及持续时间可反映胰腺炎的严重程度, 通过血液滤过清

除体内炎症细胞因子对治疗 SAP 有积极意义^[9]。而且 IL-6 与病变坏死范围有关, 被认为是引起局部胰腺和全身器官损伤的重要促炎细胞因子^[10]。有研究表明, 在 AP 发病过程中, IL-6 对预测发生呼吸衰竭(呼衰)是比较敏感和特异的, 在 SAP、AP 合并呼衰或肾衰竭时, IL-6 的峰浓度显著升高^[11], 并且血浆 IL-6 浓度与 SAP 的严重程度具有良好的相关性^[12]。Takala 等^[13]的前瞻性研究发现, 发展为急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)的胰腺炎患者血清 IL-6 持续升高, 而未发展为 ALI/ARDS 的胰腺炎患者 IL-6 呈下降趋势, 且前者较后者入院时的 IL-6 水平高。Panek 等^[14]研究认为血清 IL-6 水平在评估急性胆源性胰腺炎患者严重程度和预后方面有重要作用。Stimac 等^[15]的研究发现 IL-6 可作为早期衡量 AP 严重程度的标志之一。

目前, 预测 SAP 严重程度及其进展的指标还包括评分系统及影像学检查。近 10 年来, 已有多种评分系统用于预测 SAP 的病程、病情轻重以及患者的预后。现在临床上应用最广泛的是 APACHE II、CTSI 和 Ranson 评分系统。Ranson 评分系统在 SAP 的诊疗过程中曾发挥了很大的作用, 但因其评分受到时间限制, 不能动态观察并估计病情严重程度等问题, 其应用于 SAP 的病情评估也受到了限制。APACHE II 评分是一项非特异性重症监护病房(ICU)评分方法, 已广泛应用于评估 AP 的病情严重程度及病死率^[16-17]。增强 CT 这一影像学检查早已应用于诊断和预测疾病的严重程度。CTSI 可反映胰腺、胰周坏死情况, 对于反映胰腺外的炎症也是有价值的, 并可以预测 AP 的发生率及病死率^[17]。然而, 这两个评分系统在评估 AP 的病情严重程度及预测其病死率中的侧重点不同。APACHE II 评分是一种全身评分系统, 由于其评估项目包括了胰腺炎患者

对 SIRS 的生理反应,可用于评估患者全身系统的并发症和器官功能衰竭情况。CTSI 是基于胰腺、胰周局部解剖结构改变的基础上,来评估胰腺的坏死情况,能够更精确地反映胰腺坏死、感染的情况,以及是否需要外科干预^[18]。并且有研究表明,CTSI 与多种预测疾病严重程度的指标均有相关性^[19]。因此,在临床工作中可以根据这两种评分系统来预测 SAP 的严重程度及预后。

本研究发现死亡组 SAP 患者 IL-6 水平先升高后降低,于 48 h 达峰值;而存活组患者于 24 h 达峰值后持续下降;两组患者 IL-6 值于 48 h 差距最大。以上结果均与 Berney 等^[20]所得结果有相似之处。此外,体外培养的人外周单核细胞在给予脂多糖(LPS)刺激后 2 h 即能检测到分泌的 IL-6,并且于 24 h 达高峰^[21]。Gomez 等^[22]研究表明,巨噬细胞分泌的 IL-6 与年龄有关。陈先强等^[23]的研究发现,IL-1 β 基因 511C/T 和 IL-6 基因 634C/G 位点多态性可能与 AP 的病情加重有关。而本研究中死亡组患者的 IL-6 峰值较存活组高,且达峰值的时间较晚,考虑与炎症反应未得到控制并持续加强有关。因此,考虑本研究得出以上现象的原因与疾病的发生发展、年龄等多种因素有关。本研究中的两组患者 IL-6 值在入院 48 h 后出现显著差异,并且 48 h IL-6 值与相应时间的 APACHE II 评分、CTSI 均呈正相关,提示在 SAP 发病早期血清 IL-6 升高,证明入院 48 h 的 IL-6 值可以作为 SAP 较好的预后判别指标^[24-25]。因此,在将来,血清 IL-6 有可能作为 AP 的常规检查指标来预测其严重程度及病死率。

参考文献

- [1] 崔乃强,吴咸中.重症急性胰腺炎治疗的现状和展望.中国危重病急救医学,2004,16:705-707.
- [2] Schütte K, Malferteiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2008,22:75-90.
- [3] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组.中国急性胰腺炎诊治指南(草案).中华消化杂志,2004,24:190-192.
- [4] Balthazar EJ, Freeny PC, van Sonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. Radiology, 1994,193:297-306.
- [5] 崔乃杰,崔乃强.重视重症急性胰腺炎的起始充分治疗.中国危重病急救医学,2009,21:67-68.
- [6] Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2002,9:401-410.
- [7] Rau B, Schilling MK, Beger HG. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. Dig Dis, 2004,22:247-257.
- [8] Viedma JA, Pérez-Mateo M, Domínguez JE, et al. Role of interleukin-6 in acute pancreatitis: comparison with C-reactive protein and phospholipase A. Gut, 1992,33:1264-1267.
- [9] 燕晓雯,李维勤,王浩,等.持续高流量血液滤过对重症急性胰腺炎猪炎症反应的影响.中国危重病急救医学,2006,18:165-168.
- [10] 杨立新,刘静,蒋俊明,等.细胞因子在急性胰腺炎病情评估和

预测中的意义.中国危重病急救医学,2000,12:435-436.

- [11] Mayer J, Rau B, Gansauge F, et al. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. Gut, 2000,47:546-552.
- [12] Jiang CF, Shiao YC, Ng KW, et al. Serum interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein in early prediction of severity of acute pancreatitis. J Chin Med Assoc, 2004,67:442-446.
- [13] Takala A, Jousela I, Takkunen O, et al. A prospective study of inflammation markers in patients at risk of indirect acute lung injury. Shock, 2002,17:252-257.
- [14] Panek J, Karcz D, Pieton R, et al. Blood serum levels of proinflammatory cytokines in patients with different degrees of biliary pancreatitis. Can J Gastroenterol, 2006,20:645-648.
- [15] Stimac D, Fisić E, Milić S, et al. Prognostic values of IL-6, IL-8, and IL-10 in acute pancreatitis. J Clin Gastroenterol, 2006,40:209-212.
- [16] Larvin M, McMahon MJ. APACHE II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. Lancet, 1989,2:201-205.
- [17] Kaya E, Dervisoglu A, Polat C. Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. World J Gastroenterol, 2007,13:3090-3094.
- [18] Bollen TL, Singh VK, Maurer R, et al. Comparative evaluation of the modified CT severity index and CT severity index in assessing severity of acute pancreatitis. AJR Am J Roentgenol, 2011,197:386-392.
- [19] Wahab S, Khan RA, Ahmad I, et al. Imaging and clinical prognostic indicators of acute pancreatitis: a comparative insight. Acta Gastroenterol Latinoam, 2010,40:283-287.
- [20] Berney T, Gasche Y, Robert J, et al. Serum profiles of interleukin-6, interleukin-8, and interleukin-10 in patients with severe and mild acute pancreatitis. Pancreas, 1999,18:371-377.
- [21] Schindler R, Mancilla J, Endres S, et al. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. Blood, 1990,75:40-47.
- [22] Gomez CR, Karavitis J, Palmer JL, et al. Interleukin-6 contributes to age-related alteration of cytokine production by macrophages. Mediators Inflamm, 2010,2010:475139.
- [23] 陈先强,黄鹤光,周一农,等.白细胞介素基因多态性与急性胰腺炎病情程度的关系.中国危重病急救医学,2009,21:99-102.
- [24] Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. World J Gastroenterol, 2008,14:675-684.
- [25] Sathyanarayan G, Garg PK, Prasad H, et al. Elevated level of interleukin-6 predicts organ failure and severe disease in patients with acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol, 2007,22:550-554.

(收稿日期:2013-01-07)

(本文编辑:李银平)

• 广告目次 •

- ①深圳迈瑞:Syno Vent E5 呼吸机 (封二)
- ②浙江医药:来可信 (插页)
- ③珠海健帆:血液灌流器 (插页)
- ④德尔格:V500 呼吸机 (插页)
- ⑤北京谊安:VT5250 呼吸机 (插页)
- ⑥天津生化制药:琥珀氢可 (插页)
- ⑦广东天普药业:天普洛安 (插页)
- ⑧天津红日药业:血必净注射液 (插页)
- ⑨罗氏诊断产品(上海)有限公司:血气分析仪 (插页)
- ⑩第一制药:克倍宁 (封三)
- ⑪江苏新晨:艾贝宁®盐酸右美托咪定注射液 (封四)