

文章编号:1005-6947(2005)07-0512-04

· 实验研究 ·

C-反应蛋白及白细胞介素6早期预测急性胰腺炎合并感染的实验研究

詹勇强, 王成友, 张敏杰, 倪勇, 程书榜, 廖允军

(广东省深圳市第二人民医院 普通外科, 广东 深圳 518035)

摘要:目的 研究C-反应蛋白(CRP)及白细胞介素6(IL-6)对急性胰腺炎并感染的诊断价值。方法 60只SD大鼠随机分为急性胰腺炎组(AP组, $n=40$)及假手术组(S组, $n=20$),分别检测成模前(0h)及成模后12, 24及48h时血浆CRP及IL-6水平和48h时腹水细菌培养。结果 (1) AP组存活36例,均制模成功。16例发生腹水感染(AP1组),而20例未见腹水感染(AP2组)。(2) AP1及AP2组血浆CRP及IL-6水平在成模后均显著高于S组(P 均 <0.01)。AP1与AP2组比较,仅CRP在48h时有显著升高($P < 0.01$)。(3) AP1组在成模后IL-6及CRP逐渐上升,各时点均存在显著的差异(P 均 <0.05);而AP2组IL-6及CRP仅在成模后24h内显著升高(P 均 <0.05),而术后48h和24h时差异并无显著性($P > 0.05$)。结论 血浆CRP对急性胰腺炎早期发生感染诊断具预测价值,而IL-6则对急性胰腺炎并继发的细菌感染并不敏感。

关键词: 胰腺炎/诊断; C-反应蛋白质; 白细胞介素6

中图分类号: R576; Q51 文献标识码: A

Experimental study of C-reactive protein and interleukin-6 as early predictors of acute pancreatitis associated with infection

ZHAN Yong-qiang, WANG Cheng-you, ZHANG Min-jie, NI Yong, CHENG Shu-bang, LIAO Yun-jun

(Department of General Surgery, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518035, China)

Abstract: **Objective** To study the value of C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) in the diagnosis of acute pancreatitis (AP) associated with infection. **Methods** Sixty SD rats were randomly assigned into group AP ($n=40$) and sham-operation group (S, $n=20$). Plasma CRP and IL-6 were detected before AP (0h), and at 12h, 24h and 48h after AP. Serum amylase detection and ascitic bacteria culture were carried out at 48h. **Results** (1) In AP group, 36 rats were alive. Ascitic infection developed in 16 cases (group AP1), and not in the other 20 cases (group AP2). (2) Plasma CRP and IL-6 levels in group AP1 and AP2 were significantly higher than those in group S (all, $P < 0.01$). In group AP1, compared to group AP2, except the CRP concentrations at 48h had a significant increase ($P < 0.01$), at all the other time periods, no significant differences of plasma IL-6 and CRP concentrations were observed (all, $P > 0.05$). (3) In group AP1, IL-6 and CRP elevated significantly at all time periods after the model setup ($P < 0.05$). But in group AP2, elevation of IL-6 and CRP was only observed at 12h (both, $P < 0.05$), and there was no significant difference between 24h and 48h ($P > 0.05$). **Conclusions** Plasma CRP has predictive value in the diagnosis of early infection in acute pancreatitis, but plasma IL-6 is not sensitive to secondary bacteria infection in acute pancreatitis.

Key words: Pancreatitis/diag; C-reactive Protein; Interleukin-6

CLC number: R576; Q51 **Document code:** A

基金项目:广东省深圳市科技计划资助项目(200405031)。

收稿日期:2005-05-06; 修订日期:2005-06-18。

作者简介:詹勇强(1970-),男,湖北武汉人,广东省深圳市第二人民医院主治医师,主要从事肝胆胰外科方面的研究。

通讯作者:王成友 电话:0755-83366388-8277; E-mail:szhpp@yahoo.com.cn。

继发性胰腺感染是急性胰腺炎(AP)发生发展及转归中一个重要的中心环节,可导致多器官系统功能不全(MODS)甚至功能衰竭(MOSF),也是轻症急性胰腺炎(MAP)发展至重症胰腺炎(SAP)的重要原因之一^[1,2]。感染性胰腺坏死(IPN)是手术干预的绝对适应证,其预后差^[3]。然而,目前临床上并无有效的早期预测感染发生的指标。

本研究建立大鼠急性胰腺炎模型,检测成模后早期(48h内)C-反应蛋白(CRP)及白细胞介素6(IL-6)的变化,探讨该两项指标在早期预测急性胰腺炎发生感染中的价值。

1 材料和方法

1.1 实验动物分组及模型的建立

60只180~220g雄性SD大鼠(SPF级,由南方医科大学实验动物中心提供)随机分为急性胰腺炎组(AP组, $n = 40$)、及假手术组(S组, $n = 20$)。术前6~8h禁食不禁水,2%氯胺酮腹腔注射麻醉。(1)AP组:开腹后,于十二指肠壁斜行穿刺,经十二指肠乳头至胰胆管,动脉夹夹闭肝总管及十二指肠乳头,经微泵注入3.5%脱氧胆酸钠(Sigma,美国)0.3mL/5min,保留5min后松开动脉夹,观察到胰腺组织明显水肿,被膜下可见点状及片状出血灶,则制作AP动物模型成功。关腹。术后每日分4次经背部皮下注射生理盐水15mL。(2)S组:按AP制模方法操作,但胰胆管穿刺后不注药,等待10min后,拔穿刺针。术后处理方法同AP组。

1.2 标本采集

成模(手术)前(0h)及成模(手术)后12,24,48h采集抗凝眼底静脉血,离心后取血浆。成模(手术)48h后处死动物,采集腹水及胰腺组织标本。

1.3 检测项目

1.3.1 胰腺病理学 观察成模(手术)后48h腹腔及胰腺的改变;取胰腺组织,常规苏木素-伊红(HE)染色。

1.3.2 细菌学检测 取腹水普通细菌培养及鉴定(Vitek-32全自动微生物鉴定系统)。

1.3.3 血清学指标的检测 血清淀粉酶检测采用碘比色法,血浆IL-6及CRP检测采用ELISA法

(R&D公司,美国)。

1.4 统计学方法

数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,动物存活率比较采用 χ^2 (Person Chi-Square)检验,两组间血浆CRP,IL-6及血清淀粉酶水平比较采用 t 检验,组内不同时间比较采用方差分析(One Way ANOVA), $P < 0.05$ 则认为差异有显著性。统计学处理使用SPSS 10.0软件完成。

2 结果

2.1 实验动物存活情况

本组实验动物术后死亡5例,均于术后24h内死亡。AP组死亡4例,解剖见腹腔内有中大量积液,其中2例积液呈稀薄腥臭脓液,胰腺广泛坏死。S组死亡1例。两组死亡率差异无显著性($P > 0.05$)。

2.2 动物成模情况

AP组可见网膜、肠系膜及肠管壁明显的皂化斑,胰腺呈不同程度肿胀及液化坏死,大网膜包裹液化坏死的胰腺组织。镜下见胰腺间质及小叶大量炎症细胞浸润、出血及大片坏死,坏死灶内及周围胰腺小叶结构消失。48h时AP1组血淀粉酶为 (11275 ± 2073) U/L,AP2组为 (11400 ± 1549) U/L,二组间差异无显著性($P > 0.05$),均显著高于S组 $[(1193 \pm 287)$ U/L, $F = 135.572$, $P < 0.01$],示制模成功。

2.3 腹水细菌学检测

AP组腹腔内有中等量的淡黄清亮或略混浊积液,细菌学检验示AP组中16例腹水培养出细菌,其中肠杆菌9株,大肠埃希氏菌7株,变形杆菌2株,其他4株,为急性胰腺炎并感染组(AP1组);另20例未培养出细菌,为急性胰腺炎非感染组(AP2组)。

2.4 血浆CRP的动态变化比较

与S组比较,AP1及AP2组血浆CRP浓度在成模后各时点均显著高于S组(P 均 < 0.01);AP1组与AP2组比较,48h时有显著差异($P < 0.05$),但其他各时点差异均无显著性(P 均 < 0.05);AP1组血浆CRP浓度在成模后逐渐上升,各时点均存在显著的差异(P 均 < 0.05);而AP2组在成模

后亦显著升高,12h与24h及48h差异显著($P < 0.01$),但成模后24h和48h比较差异并无显著性($P > 0.05$)(表1)。

表1 各组血浆CRP浓度($\mu\text{g}/\text{mL}$)

组别	n	0h	12h	24h	48h
AP1	16	12.7±6.9	72.2±17.2 ^(1),3)	132.4±33.2 ^(1),3)	186.6±25.1 ^(1),2),3)
AP2	20	14.2±7.1	86.1±11.9 ^(1),3)	102.1±14.7 ^(1),4)	122.4±24.2 ^(1),4)
S	19	16.2±6.8	33.5±11.1	35.0±12.0	34.0±10.0

注:1)与S组比较, $P < 0.01$;2)与AP2组比较, $P < 0.05$;3)与组内前一时点比较, $P < 0.05$;4)组内48h与12h比较, $P < 0.01$

2.5 血浆IL-6的动态变化比较

与S组比较,AP1及AP2组血浆IL-6浓度在成模后均显著升高(P 均 < 0.01);但AP1组和AP2组比较,各时点差异均无显著性(P 均 > 0.05)。AP1及AP2组IL-6在成模前后的变化趋势和CRP是一致的(表2)。

表2 各组血浆IL-6浓度(pg/mL)

组别	n	0h	12h	24h	48h
AP1	16	102±22	212±42 ^(1),2)	372±55 ^(1),2)	520±66 ^(1),2)
AP2	20	97±32	241±51 ^(1),2)	367±69 ^(1),2)	461.4±62 ⁽¹⁾
S	19	97±30	122±32	131±42	142±37

注:1)1)与S组比较, $P < 0.01$;2):组内48h与12h比较, $P < 0.01$

3 讨论

目前关于急性胰腺炎并感染的临床诊断主要依靠临床表现、影像学检查、细胞因子水平和病原学检测,并综合临床及实验检查结果进行Ranson、APACHE II或LTSI评分后确立。这些指标在临床诊断中特异性不高,只有到感染已经非常严重才有诊断意义,而确诊需要穿刺细菌学证据^[3,4]。对患者而言,腹水检测出细菌已是感染后期,而早期行胃镜B超引导胰腺穿刺是有创的,并且无法排除医源性感染可能,虽然大多数研究表明此操作是安全有效的,但在临床上并不被普遍接受^[3,4]。

全身炎症反应综合征(SIRS)是AP发生过程中的一个重要环节,多种细胞因子及活性蛋白分子的合成和释放,形成“瀑布效应”,是胰腺炎进展迅速的主要原因,可作为临床评估胰腺炎病情

变化的参考指标,目前应用得较多的有TNF- α , CRP, IL-4, IL-6及IL-1 β 等^[2,5,6]。一旦AP继发感染,形成的“二重打击”所致炎症因子再次大量释放,可能对AP合并感染具有一定的诊断价值。CRP被认为是诊断早期细菌感染较为敏感的指标,甚至被认为可鉴别感染性炎性介质释放和非感染性SIRS^[7,8]。在急性胰腺炎并感染发生过程中,既存在非感染性的SIRS,又存在由感染所致的炎性介质的释放。鉴于此点,笔者检测了细菌感染性和非感染性胰腺炎大鼠血浆CRP水平。结果表明:在成模48h后,胰腺炎合并感染者血浆CRP水平显著高于非感染者。胰腺炎组血浆CRP在成模后48h内均呈显著升高,这种继续升高的趋势,可能与文献报道的继发性感染“二重打击”的所致急性期蛋白的持续升高相一致^[6,9]。这表明,CRP对急性胰腺炎是否发生感染可能有一定的预测和鉴别价值。

同样,IL-6亦被认为是诊断和鉴别早期细菌感染较为敏感的指标^[7,8]。在本研究中,急性胰腺炎并感染组大鼠血浆IL-6在成模后48h内均呈显著升高,而非感染组在48h时这种升高趋势则不再明显,但两组间在各时点并无显著性差异。这表明,IL-6在早期不能分辨出胰腺炎属感染性或非感染性,其临床预测急性胰腺炎发生感染的价值不大。

关于炎性介质和蛋白分子在急性胰腺炎并发感染后的变化,文献报道不尽一致,有作者认为这种炎性介质或细胞分子的持续升高体现在TNF-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, ICAM-1或PCT^[9~11],或者存在相反的意见。但有一点是可以肯定的,单一炎性介质或蛋白分子指标作为临床鉴别感染性抑或非感染性胰腺炎,其证据仍然缺乏力度,至少作为临床鉴别指标还不具备决定性^[1,12]。因此,笔者认为,CRP对急性胰腺炎早期感染具有一定的提示意义,而IL-6并非预测胰腺炎合并感染的敏感指标。临床上将IL-6及CRP作为鉴别急性胰腺炎是否感染的依据,还有待于进一步探讨。

参考文献:

[1] Raraty MG, Connor S, Criddle DN, et al. Acute pancreatitis

- and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2004, 6(2):99-103.
- [2] 张敏杰,王成友,詹勇强,等. 早期空肠内营养防治大鼠重症急性胰腺炎肠源性感染的实验研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13(8):626-628.
- [3] Uhl W, Warshaw A, Imrie C, *et al.* IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis [J]. *Pancreatology*, 2002, 2(6):565-573.
- [4] 中华医学会外科学会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治草案[C]. 全国第八届胰腺外科学术研讨会. 杭州, 2000.
- [5] 董瑞,王自法,吕毅,等. 5-氟尿嘧啶治疗急性胰腺炎的机制探讨[J]. *中国普通外科杂志*, 2003, 12(2):113-115.
- [6] Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2002, 9(4):401-410.
- [7] Laborada G, Rego M, Jain A, *et al.* Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis [J]. *Am J Perinatol*, 2003, 20(8):491-501.
- [8] 屈振亮,杨春明. 血清C-反应蛋白,白细胞介素6和肿瘤坏死因子 α 在肠梗阻、肠穿孔患者的动态观测及临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2000, 9(4):326-328.
- [9] Riche FC, Cholley BP, Laisne MJ, *et al.* Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis [J]. *Surgery*, 2003, 133(3):257-262.
- [10] Mandi Y, Farkas G, Takacs T, *et al.* Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis [J]. *Int J Pancreatol*, 2000, 28(1):41-49.
- [11] Pettila V, Hynninen M, Takkunen O, *et al.* Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28(9):1220-1225.
- [12] Lipsitt PA. Serum cytokines, proteins, and receptors in acute pancreatitis: mediators, markers, or more of the same [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(8):1642-1644.

文章编号:1005-6947(2005)07-0515-01

· 病例报告 ·

肝脏间质错构瘤合并胆囊癌 1 例

吉敏¹, 崔彦¹, 周金莲²

(解放军第三〇六医院 1. 普通外科 2. 病理科, 北京 100101)

关键词: 肝肿瘤/并发症; 错构瘤/并发症; 胆囊肿瘤/并发症; 病例报告

中图分类号: R735.7; R735.8

文献标识码: D

患者 男, 52 岁。因上腹部胀满不适 1 个月入院。体查: 剑下饱满, 轻压痛, 未扪及肿物。r-GT 243 U/L (正常值 8~50 U/L), AKP 224 U/L (正常值 8~50 U/L), AFP (-), CEA (-)。B 超和 MRI 检查: 肝左外叶囊实混合性圆形肿物, 直径 15 cm, 边界清楚, 凸向左膈下, 占据左上腹腔, 贴近肝脏上极, 胃及肠管受压变形; 胆囊体部占位性病变, 不除外肿瘤。拟诊为肝脏肿瘤并胆囊肿瘤。于 2001 年 11 月 7 日行剖腹探查术, 术中见大块形肿瘤位于肝脏左外叶, 伸展到左膈下, 并与左

侧膈肌和胃小弯之间形成较紧密粘连, 表面凹凸不平呈结节状, 包膜尚完整, 触之有囊性感, 穿刺出少许淡黄色液体。胆囊大小如常, 张力稍高, 体部与大网膜有粘连。行肝左外叶并肿瘤切除术、胆囊切除术。肿瘤切面呈蜂窝状, 有大小不等的囊腔, 内含黄色胶冻物。胆囊体部菜花样肿物向腔内突出, 3.0 cm × 3.0 cm × 1.5 cm 大小。术后病理结果: (1) 肝脏间质错构瘤, 部分退变坏死; (2) 胆囊体部高分化腺癌, 侵及浅肌层, 未见淋巴结转移 (Nevin II)。患者术后恢复顺利, 未做其他辅助治疗, 痊愈出院, 随访 3 年余至今健在。

讨论 肝脏间质错构瘤是一种极为罕见的先天性肝脏肿瘤样畸形, 有增生的胆管、肝细胞及不成熟的间叶组织构成。1904 年 Albrecht 首先提出

“错构瘤”(Mesenchymalhamartoma of the liver)这一病名。患者以幼儿为主, 85% 在 2 岁之内, 男性占 60%。常发生于肝包膜下, 多为单发, 一般质硬, 表面凹凸不平呈结节状, 与正常肝组织间界很清楚, 假包膜多为周围组织受压而形成。因其没有特殊临床表现, 所以很难与其他肝脏肿瘤相鉴别, 确诊只能依靠病理诊断。手术切除是最好的治疗方法, 预后良好。也有学者发现, 曾做活检但未经手术切除病例的生存情况亦很好, 目前尚无直接证据能说明肝间质错构瘤会发生恶变。

本例病程不详。肝脏间质错构瘤发生在成人者罕见, 合并胆囊癌更特殊, 结合文献认为, 两者之间在发病上应无关联。

收稿日期: 2005-04-30。

作者简介: 吉敏(1972-), 男, 江苏扬州人, 解放军第三〇六医院主治医师, 主要从事普通外科临床和基础方面的研究。

通讯作者: 崔彦 电话: 010-66356138; E-mail: dryancui@yahoo.com.cn。