

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.028

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.028>

## 白细胞介素 6 在急性胰腺炎发病机制中的研究进展

唐亚<sup>1</sup> 综述 刘颖<sup>2</sup> 审校

(桂林医学院 1. 研究生学院, 广西 桂林 541104; 2. 第二附属医院消化科, 广西 桂林 541100)

**[摘要]** 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种发病机制复杂的临床常见急腹症, 有多种致病危险因素, 病情发展快速, 容易引起多种并发症。大量动物实验和临床研究证实, 胰腺腺泡释放炎症细胞因子可引起炎症的级联反应, 在严重的情况下, 甚至出现全身炎症反应综合征导致多脏器功能衰竭。白细胞介素6(IL-6)是重要的促炎因子, 在AP的病理机制中具有重要地位。

**[关键词]** 白细胞介素6; 急性胰腺炎; 细胞因子

## Research progress of interleukin-6 in the pathogenesis of acute pancreatitis

TANG Ya<sup>1</sup>, LIU Ying<sup>2</sup>

(1. College of Graduate, Guilin Medical University, Guilin Guangxi 541104; 2. Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin Guangxi 541100, China)

**Abstract** Acute pancreatitis is a common acute abdominal disease with complicated pathogenesis, it has many pathogenic risk factors and develops rapidly, which is easy to cause many complications. Lots of animal experiments and clinical studies have verified that the inflammatory cytokines released from pancreatic acini can cause cascade reaction of inflammation, under a severer situation, systemic inflammatory response syndrome (SIRS) which can lead to a multiple organ failure (MOF). Interleukin-6 (IL-6) is an important pro-inflammatory factor, which plays an important role in the pathogenesis of acute pancreatitis.

**Keywords** interleukin-6; acute pancreatitis; cytokines

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是由多种致病因素综合作用导致的急腹症, 以血淀粉酶或脂肪酶升高、急性上腹痛为特征的炎症性疾病。多数患者病情轻, 预后好; 少数患者可出

现胰痿、胰腺脓肿等局部并发症, 严重者伴发多器官功能障碍, 病死率高<sup>[1]</sup>。目前已发现AP有多种危险因素, 但其发病机制和病理生理过程尚不完全清楚, 而细胞因子被认为与AP病程有

收稿日期 (Date of reception): 2018-11-17

通信作者 (Corresponding author): 刘颖, Email: liuy1009@sina.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81660097, 81460111)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81660097, 81460111).

关。细胞因子是指主要由免疫细胞分泌的小分子肽, 其能够调节细胞功能, 并且是体内细胞之间相互作用的主要介质, 炎症细胞因子的产生和相互作用对AP病情的进展有重要影响<sup>[2]</sup>。白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)是重要的促炎因子和免疫调节因子。本文就炎症因子IL-6在AP发病机制中的研究进展作一综述。

## 1 IL-6 概述及信号转导

1985年, Kishimoto等<sup>[3]</sup>首先成功地从人T细胞中获得IL-6 cDNA克隆。IL-6是一种分子量为21 kD的单链糖蛋白细胞因子, 主要通过IL-6R和信号转导亚单位糖蛋白130(gp130)所组成的复合受体起作用, 其通过与靶细胞表面的特异性受体结合发挥生物学功能<sup>[4-5]</sup>。目前已知有2种类型的受体与IL-6相结合, 一种是膜连接受体(IL-6R $\alpha$ 链), 另一种是可溶性受体(sIL-6R)。细胞膜上的gp130(IL-6R $\beta$ 链)与IL-6/IL-6R $\alpha$ 链复合物相互作用, 启动细胞内信号转导, 称为经典途径。目前只有少数细胞在细胞膜表面表达IL-6R $\alpha$ 链, 而sIL-6R却广泛存在于血清中, 并且所有体细胞均有gp130表达, 故IL-6R $\alpha$ 链(-)gp130(+)细胞可通过血清中的sIL-6R接受IL-6的刺激, 从而参与细胞内信号转导, 此称为反式途径, 是IL-6起作用的主要途径<sup>[6-9]</sup>。在IL-6与其受体结合后, 它激活下游Janus激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)、丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节蛋白激酶(MAPK/ERK)和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)信号通路<sup>[6,8,10]</sup>。为防止IL-6信号转导途径的过度激活, 机体内存在天然的负反馈调节机制, 其中最重要的是细胞因子信号转导抑制因子-3(SOCS3)。在检测到JAK/STAT信号途径激活后, SOCS3迅速进入激活状态并与JAK结合以抑制STAT的活化, 通过负反馈调节IL-6信号通路来产生生物效应<sup>[7,11-12]</sup>。

研究<sup>[13]</sup>发现: IL-17是一种由炎性细胞因子分泌的促炎细胞因子, 而IL-6被认为是产生Th17细胞所必需的, 该项研究证明了在Con A诱导的肝炎小鼠中IL-17和肝组织中的IL-6 mRNA水平和蛋白质水平上调, 提示let-7a对Th17分化的抑制作用可能与STAT3信号通路相关, 因为Th17细胞发育受IL-6诱导的STAT3控制激活, 而microRNA let-7a对IL-6调节依赖于STAT-3信号转导<sup>[14]</sup>, 但let-7a/IL-6是否是治疗潜在的新靶点尚未得到进一步研究。

## 2 IL-6 与 AP

### 2.1 IL-6 在 AP 的表达情况

Sendler等<sup>[15]</sup>研究指出: 胰腺蛋白酶激活是AP的标志, 在浸润胰腺组织的巨噬细胞中, 含有酶原的囊泡在内吞作用期间发生了消化蛋白酶的激活, 提示该过程通过NF- $\kappa$ B-易位激活巨噬细胞, 并且导致严重的全身性炎症和胰腺炎<sup>[15-16]</sup>; 其中巨噬细胞是胰腺炎发病后数小时内迁移到胰腺中的主要免疫细胞群, 可通过极化为促炎性M1表型细胞, 导致NF- $\kappa$ B p65核转位和高浓度促炎细胞因子的释放, 参与胰腺局部损伤; 在胰腺坏死区域, 巨噬细胞从受损的腺泡细胞中摄取含酶原的囊泡, 并对胰腺蛋白酶进行活化, 提示此过程呈组织蛋白酶B(cathepsin B, CTSB)依赖性, 且胰腺蛋白酶活化程度取决于CTSB的存在和囊泡中的酸性pH环境<sup>[15-16]</sup>。

AP的特征是细胞水肿坏死、组织出血、中性粒细胞浸润以及P-选择素和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达上调, 同时血清淀粉酶和脂肪酶水平增加<sup>[17]</sup>。Cuzzocrea等<sup>[18]</sup>研究数据表明: 内源性IL-6在AP期间发挥的抗炎作用, 可能是通过调节黏附分子的表达, 中性粒细胞的黏附和活化, 最终产生细胞因子和活性氧或氮物质。在AP中, Li等<sup>[19]</sup>通过Meta分析得出: IL-6水平可能被用作评估胰腺病变及炎症反应程度的有效指标, 提示IL-6与AP的严重程度密切相关。

### 2.2 IL-6 预测 AP 的预后

预测重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)对于分类、治疗和预后非常重要, 可用全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)预测SAP, 但其诊断准确性不是最理想的。据研究<sup>[20-21]</sup>报道: 当血清IL-6>160 ng/mL时, 可显著增加SIRS对SAP的预测价值。此后亦有研究<sup>[21]</sup>指出在发病后48 h内测量IL-6水平, 当IL-6 $\geq$ 28.90 pg/mL, 提示IL-6是预测SAP进展的最佳生物标志物。Sathyanarayan等<sup>[22]</sup>研究发现IL-6水平升高可预测器官衰竭和SAP, 并提示其在SAP中发挥病理生理作用。

### 2.3 IL-6 与 AP 合并症的关系

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病, 长期存在的高血糖将导致各种组织慢性损害及功能障碍。Gillies等<sup>[23]</sup>进行了AP患者队列的横断面随访研究, 通过分析胰岛素抵抗的量度, 如葡

葡萄糖代谢标志物,以探讨细胞因子在AP后葡萄糖代谢中的作用。该研究提示IL-6与AP后患者慢性高血糖和胰岛素抵抗的发生有关,它可能是外分泌胰腺疾病患者预防和早期治疗糖尿病的潜在目标。AP是一种全身性炎症性疾病,其中肥胖和中心脂肪分布被认为与AP有关。Park等<sup>[24]</sup>进行了前瞻性研究,通过入院时获得体重指数和腰围,并在AP的第1天和第2天测量IL-6水平以确定其与肥胖、中心脂肪分布和AP严重程度的关系,结果提示IL-6是AP严重程度的良好标志物,与AP患者的肥胖和中心脂肪分布有关。

### 3 IL-6 的相关治疗研究进展

由于JAK/STAT信号转导的激活介导的炎症是癌症中化学抗性的主要原因。Long等<sup>[25]</sup>把选择性IL-6受体(IL-6R)阻断药作为抑制IL-6诱导的STAT激活及克服胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)的化学抗性药,结果显示:抗IL-6R抗体靶向单核细胞,抑制肿瘤细胞中的STAT3活化,且体内IL-6R阻断的肿瘤细胞增殖减少及肿瘤细胞凋亡增多,提示IL-6信号转导驱动肿瘤细胞中STAT3的活化并介导PDAC中的化学抗性,使用抗IL-6R抗体破坏IL-6信号转导有望改善PDAC中的化疗效果。

AP是一种可引起局部和全身并发症的疾病,具有较高发病率和病死率,目前没有任何特定的治疗方法<sup>[26]</sup>。Hançerli等<sup>[27]</sup>在研究中使用皮下注射雨蛙肽形成大鼠AP实验模型,发现托珠单抗(Tombuzumab)可能是治疗AP的有效药物,它是一种针对IL-6R的抗体,能拮抗AP发展过程中的关键细胞因子IL-6,该研究根据Schonberg评分系统及大鼠胰腺组织的组织病理学检查揭示了Tombuzumab的作用。此后,Chen等<sup>[28]</sup>研究了Tombuzumab对实验性SAP及相关急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的治疗作用,同时研究了Tombuzumab的最佳剂量和IL-6炎症信号转导的激活;给予Tombuzumab后,胰腺和肺的组织病理学评分降低,严重程度参数与SAP和ALI相关;给予Tombuzumab后,胰腺NF- $\kappa$ B和信号转导子和转录激活因子3失活,血清趋化因子(C-X-C基序)配体1下调;提示Tombuzumab作为一种常用于免疫介导疾病的市售药物,对治疗实验性SAP和ALI是安全有效的,其研究结果为Tombuzumab在SAP及相关并发症中的潜在临床应用提供了实验依据。

研究<sup>[29]</sup>显示:阻断IL-6可抑制胰腺中STAT-3

的活化,进而通过促进胰腺腺泡的细胞凋亡,降低SAP的严重程度。有学者<sup>[29]</sup>发现:使用雨蛙肽和脂多糖可诱导胰腺中血清淀粉酶和IL-6水平升高,SAP及ALI中STAT-3的磷酸化;IL-6中和抗体能有效地抑制这些反应,可诱导AP中胰腺腺泡的细胞凋亡,提示IL-6的中和抗体对诱导胰腺腺泡细胞凋亡和减轻SAP严重程度有影响。

AP的发病机制极为复杂,多种因子共同作用,相互影响,其具体机制仍不清楚。而IL-6介导的经典信号转导通路和跨信号转导通路的发现增加了人们对于AP发展机制的认识,通过阻断IL-6与IL-6R结合,它抑制胰腺中下游JAK/STAT等信号通路,从而减轻AP的损伤程度<sup>[30-31]</sup>。目前AP发病机制尚不完全明确,仍需进一步的研究来阐明IL-6的经典信号转导通路和跨信号转导通路在AP中的重要作用,揭示各种形式IL-6R的不同作用机制,并阐明其激活的特定的下游效应,同时有助于发现经典信号通路和跨信号通路以外的新的信号途径,加深对AP的发病机制的了解,为临床治疗提供一个新的研究方向。

### 参考文献

1. Halonen KI, Leppaniemi AK, Puolakkainen PA, et al. Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients[J]. *Pancreas*, 2000, 21(3): 266-271.
2. Liu Y, Liao R, Qiang Z, et al. Pro-inflammatory cytokine-driven PI3K/Akt/Sp1 signalling and H2S production facilitates the pathogenesis of severe acute pancreatitis[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2): BSR20160483.
3. Kishimoto T, Akira S, Taga T, et al. IL-6 receptor and mechanism of signal transduction[J]. *Int J Immunopharmacol*, 1992, 14(3): 431-438.
4. Pitman H, Innes BA, Robson SC, et al. Altered expression of interleukin-6, interleukin-8 and their receptors in decidua of women with sporadic miscarriage[J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(8): 2075-2086.
5. Campbell IL, Erta M, Lim SL, et al. Trans-signaling is a dominant mechanism for the pathogenic actions of interleukin-6 in the brain[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(7): 2503-2513.
6. Allocca M, Jovani M, Fiorino G, et al. Anti-IL-6 treatment for inflammatory bowel diseases: next cytokine, next target[J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(12): 1508-1521.
7. Yao X, Huang J, Zhong H, et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(2): 125-139.
8. Garbers C, Rose-John S. Dissecting interleukin-6 classic- and trans-

- signaling in inflammation and cancer[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1725: 127-140.
9. Malsch P, Andratsch M, Vogl C, et al. Deletion of interleukin-6 signal transducer gp130 in small sensory neurons attenuates mechanonociception and down-regulates TRPA1 expression[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(30): 9845-9856.
  10. Akeson G, Malemud CJ. A role for soluble IL-6 receptor in osteoarthritis[J]. *J Funct Morphol Kinesiol*, 2017, 2(3): 27.
  11. Gyires K, Tóth ÉV, Zádori SZ, et al. Gut inflammation: current update on pathophysiology, molecular mechanism and pharmacological treatment modalities[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(7): 1063-1081.
  12. Liu X, Croker BA, Campbell IK, et al. Key role of suppressor of cytokine signaling 3 in regulating gp130 cytokine-induced signaling and limiting chondrocyte responses during murine inflammatory arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(9): 2391-2402.
  13. Zhang Y, Wang X, Zhong M, et al. MicroRNA let-7a ameliorates con A-induced hepatitis by inhibiting IL-6-dependent Th17 cell differentiation[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(3): 630-639.
  14. Xu Z, Xiao SB, Xu P, et al. miR-365, a novel negative regulator of interleukin-6 gene expression, is cooperatively regulated by Sp1 and NF-kappaB[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(24): 21401-21412.
  15. Sendler M, Weiss FU, Golchert J, et al. Cathepsin B-mediated activation of trypsinogen in endocytosing macrophages increases severity of pancreatitis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(3): 704-718.e10.
  16. Xu P, Lou XL, Chen C, et al. Apoptotic mechanisms of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  activation in acinar cells during acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2016, 45(2): 179-186.
  17. Noel P, Patel K, Durgampudi C, et al. Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections[J]. *Gut*, 2016, 65(1): 100-111.
  18. Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, et al. Absence of endogenous interleukin-6 enhances the inflammatory response during acute pancreatitis induced by cerulein in mice[J]. *Cytokine*, 2002, 18(5): 274-285.
  19. Li N, Wang BM, Cai S, et al. The role of serum high mobility group box 1 and interleukin-6 levels in acute pancreatitis: a meta-analysis[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 616-624.
  20. Jain S, Midha S, Mahapatra SJ, et al. Interleukin-6 significantly improves predictive value of systemic inflammatory response syndrome for predicting severe acute pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2018, [Epub ahead of print].
  21. Rao SA, Kunte AR. Interleukin-6: an early predictive marker for severity of acute pancreatitis[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2017, 21(7): 424-428.
  22. 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]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(4): 550-554.
  23. Gillies N, Pendharkar SA, Asrani VM, et al. Interleukin-6 is associated with chronic hyperglycemia and insulin resistance in patients after acute pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2016, 16(5): 748-755.
  24. Park J, Chang JH, Park SH, et al. Interleukin-6 is associated with obesity, central fat distribution, and disease severity in patients with acute pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2015, 15(1): 59-63.
  25. Long KB, Tooker G, Tooker E, et al. IL6 receptor blockade enhances chemotherapy efficacy in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(9): 1898-1908.
  26. Zhao Q, Wei Y, Pandol SJ, et al. STING signaling promotes inflammation in experimental acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(6): 1822-1835.e2.
  27. Hançerli Y, Kaplan M, Tanoğlu A, et al. Efficacy of tocilizumab treatment in cerulein-induced experimental acute pancreatitis model in rats[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2017, 28(6): 485-491.
  28. Chen KL, Lv ZY, Yang HW, et al. Effects of tocilizumab on experimental severe acute pancreatitis and associated acute lung injury[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(8): e664-e677.
  29. Chao KC, Chao KF, Chuang CC, et al. Blockade of interleukin 6 accelerates acinar cell apoptosis and attenuates experimental acute pancreatitis in vivo[J]. *Br J Surg*, 2006, 93(3): 332-338.
  30. Garbers C, Aparicio-Siegmund S, Rose-John S, et al. The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis: recent advances towards specific inhibition[J]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 34: 75-82.
  31. Costa-Pereira AP. Regulation of IL-6-type cytokine responses by MAPKs[J]. *Biochem Soc Trans*, 2014, 42(1): 59-62.

本文引用: 唐亚, 刘颖. 白细胞介素6在急性胰腺炎发病机制中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(4): 855-858. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.028

**Cite this article as:** TANG Ya, LIU Ying. Research progress of interleukin-6 in the pathogenesis of acute pancreatitis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(4): 855-858. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.028