

# TNF- $\alpha$ 和 TIPE2 在急性胰腺炎患者外周血中的表达及与疾病严重程度关系

田洲<sup>1</sup> 王嘉菲<sup>1</sup> 李萌<sup>2</sup> 陈娟<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:检测肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  诱导蛋白 8 样分子 2(TIPE2)在急性胰腺炎(AP)患者外周血中的表达,并探讨其与疾病严重程度的关系。方法:选取 2018 年 3 月—2019 年 9 月期间我院消化内科收治的 AP 患者 124 例作为研究对象,依据 AP 亚特兰大共识将患者分为轻症组(68 例)和重症组(56 例),并应用 Balthazar CT 严重指数(CTSI)评分评估疾病严重程度;另选取同期在本院进行体检的健康人 80 例作为对照组。收集受试者一般资料。实时荧光定量 PCR 法(qRT-PCR)检测受试者血清 TNF- $\alpha$ 、TIPE2 mRNA 水平。酶联免疫吸附法(ELISA)检测受试者血清 TNF- $\alpha$ 、TIPE2 表达水平。Pearson 法分析 TNF- $\alpha$ 、TIPE2、CTSI 的相关性。多元线性回归分析 AP 患者 CTSI 评分的影响因素。结果:与对照组相比,轻症组和重症组 TNF- $\alpha$  mRNA 及血清水平依次升高( $P < 0.05$ ),TIPE2 mRNA 及血清水平依次降低( $P < 0.05$ )。Pearson 法分析显示,TNF- $\alpha$  与 TIPE2 呈负相关( $r = -0.612, P < 0.05$ );TNF- $\alpha$  与 CTSI 呈正相关( $r = 0.662, P < 0.05$ );TIPE2 与 CTSI 呈负相关( $r = -0.636, P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示,TNF- $\alpha$  水平及 CTSI 评分偏高、TIPE2 水平偏低是影响 AP 患者发生重症 AP 的危险因素( $P < 0.05$ )。多元线性回归分析显示,血清 TNF- $\alpha$ 、TIPE2 对 CTSI 评分值的影响具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:AP 患者 TNF- $\alpha$  mRNA 及血清表达水平升高,TIPE2 mRNA 及血清表达水平降低,与 AP 严重程度有关。

**[关键词]** 急性胰腺炎;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;肿瘤坏死因子- $\alpha$  诱导蛋白 8 样分子 2

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.11.008

[中图分类号] R576 [文献标志码] A

## Expression of TNF- $\alpha$ and TIPE2 in peripheral blood of patients with acute pancreatitis and their relationship with disease severity

TIAN Zhou<sup>1</sup> WANG Jiafei<sup>1</sup> LI Meng<sup>2</sup> CHEN Juan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Daxing District People's Hospital, Beijing, 102699, China;

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Daxing District People's Hospital)

Corresponding author: CHEN Juan, E-mail: 1999tm@sina.com

**Abstract Objective:** To detect the expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) and tumor necrosis factor- $\alpha$ -inducible protein 8-like molecule 2(TIPE2) in peripheral blood of patients with acute pancreatitis(AP), and to explore their relationship with the severity of the disease. **Methods:** One hundred and twenty-four patients with AP admitted to the digestive department of our hospital from March 2018 to September 2019 were selected as the research objects. According to the Atlanta consensus of AP, the patients were divided into mild group(68 cases) and severe group(56 cases). The severity of disease was evaluated by Balthazar CT severity index(CTSI); another 80 healthy people who had physical examination in our hospital at the same time were selected as the control group. General data of the subjects were collected. The serum levels of TNF- $\alpha$  and TIPE2 mRNA were detected by real-time fluorescence quantitative PCR(qRT-PCR). The serum levels of TNF- $\alpha$  and TIPE2 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). Pearson method was used to analyze the correlation among TNF- $\alpha$ , TIPE2 and CTSI. Multiple linear regression analysis was used to analyze the influencing factors of CTSI score in AP patients. **Results:** Compared with those in the control group, levels of serum TNF- $\alpha$  mRNA and protein in mild and severe groups were increased in turn( $P < 0.05$ ), levels of serum TIPE2 mRNA and protein decreased in turn( $P < 0.05$ ). Pearson analysis showed that TNF- $\alpha$  was negatively correlated with TIPE2( $r = -0.612, P < 0.05$ ); TNF- $\alpha$  was positively correlated with CTSI( $r = 0.662, P < 0.05$ ); TIPE2 was negatively correlated with CTSI( $r = -0.636, P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that the high level of TNF- $\alpha$ , CTSI score and low level of TIPE2 were the risk factors for severe AP. Multiple linear regression analysis showed that serum TNF- $\alpha$  and TIPE2 had significant effect on CTSI score( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The levels of serum TNF- $\alpha$  mRNA and protein are increased in AP patients, while the levels of serum TIPE2 mRNA and protein are decreased, and they are related to the severity of AP.

<sup>1</sup>北京市大兴区人民医院消化内科(北京,102699)

<sup>2</sup>北京市大兴区人民医院心内科

通信作者:陈娟,E-mail:1999tm@sina.com

**Key words** acute pancreatitis; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; tumor necrosis factor- $\alpha$ -inducible protein 8-like molecule-2

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种与组织损伤和坏死相关的胰腺外分泌炎症性疾病,具有较高的发病率和死亡率<sup>[1]</sup>。轻度 AP 在数天内可自行痊愈,而严重 AP 患者会伴有全身炎症反应综合征,累及胰外器官衰竭甚至死亡。据报道,AP 是美国人住院治疗的最常见原因之一,每年每 10 万人中有 13-45 例 AP 患者<sup>[2]</sup>。重要的是,目前还没有治疗药物可以改变疾病的进程。因此探究 AP 的致病因素及其关系,对于防治 AP 具有重要意义。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )是一种炎症因子,在炎症反应中,免疫细胞如巨噬细胞、B 和 T 淋巴细胞、成纤维细胞、内皮细胞和各种基质细胞均可分泌<sup>[3]</sup>。TNF- $\alpha$  可调节一个新的蛋白家族的表达,这个家族被称为肿瘤坏死因子- $\alpha$  诱导蛋白 8(tumor necrosis factor  $\alpha$ -inducible protein 8, TNFAIP8/TIPE)家族,包括 4 种蛋白,功能有差异,在炎症和免疫反应中被广泛研究的是 TIPE 样分子 2(TIPE like molecule-2, TIPE2)<sup>[4]</sup>。TIPE2 是一种由 184 个氨基酸组成的细胞质蛋白,是先天免疫和细胞免疫的负调节因子<sup>[5]</sup>。TIPE2 最初被鉴定为小鼠脊髓炎中异常表达的基因<sup>[6]</sup>。最近一项全基因组表达谱分析显示, TIPE2 作为炎症和代谢的免疫检查点调节器发挥作用,在炎症过程中, TIPE2 的表达可能被下调,进而导致脂质生物合成途径的基因表达、线粒体呼吸速率和炎症的表达水平上调<sup>[7]</sup>。因此本研究通过检测 AP 患者血清 TNF- $\alpha$ 、TIPE2 表达水平,分析其与 AP 严重程度的关系,旨在为 AP 的防治提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2018 年 3 月—2019 年 9 月期间我科收治的 124 例 AP 患者作为研究对象,所有患者均符合《中国急性胰腺炎多学科诊治共识意见(草案)》相关诊断标准<sup>[8]</sup>,并依据《2012 版急性胰腺炎分类:亚特兰大国际共识的分类和定义的修订》<sup>[9]</sup>将 124 例患者分为轻症组(68 例)和重症组(56 例),应用 Balthazar CT 严重指数(CT severity index, CTSI)评分对 AP 患者疾病严重程度进行评估<sup>[10]</sup>。另选取同期在本院进行体检的健康人 80 例作为对照组。收集受试者体质指数(BMI)、收缩压、舒张压、冠心病、糖尿病、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)等一般资料。本研究经本院医学伦理委员会批准并通过后实施,且两组受试者均签署知情同意书。

纳入标准:①所有患者均符合上述诊断标准;②患者及家属同意参加本研究,依从性好;③患者

病历资料完整;④尚未接受 AP 相关治疗。排除标准:①慢性胰腺炎患者;②近 3 个月内使用激素或免疫抑制剂的患者;③有心肌梗死、肺栓塞等其他脏器疾病引起的腹痛患者;④合并恶性肿瘤者;⑤合并急性肠梗阻、阑尾炎的患者。

### 1.2 主要试剂与仪器

人 TIPE2、TNF- $\alpha$  酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒[货号 JK-(a)-E03019、JK-(a)-2161]; SYBR Premix Ex Taq TM real-time PCR 试剂盒(大连 TaKaRa 公司); Taq DNA 聚合酶(货号 68N25)、dNTP(货号 NQ2056)、600 bp DNA ladder(货号 SM0321)均购自赛默飞世尔生物科技有限公司;全自动生化分析仪(型号 HITACHI 7600, 日本日立公司);实时荧光定量 PCR 仪(型号 9600 plus, 杭州博日);-80℃超低温冰箱(型号 TSX40086V, 美国 Thermo Scientific 公司);引物由上海生工生物工程技术有限公司设计并合成。

### 1.3 研究方法

**1.3.1 血清样本的采集与保存** 所有试验对象均于入院时抽取肘静脉血 5 mL,注入无菌离心管中混匀,室温静置 30 min,3000 r/min 离心 15 min,离心完成后取上清置于提前准备好的消毒试管中,并保存于-80℃冰箱中。

**1.3.2 血清 TNF- $\alpha$ 、TIPE2 mRNA 水平检测** 采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)(仪器型号 9600 plus, 杭州博日)检测血清 TNF- $\alpha$ 、TIPE2 mRNA 水平。按照 Trizol 法(试剂盒购自大连 TaKaRa 公司)提取血清总 RNA,并根据逆转录试剂盒说明将 RNA 反转录为 cDNA。TIPE2、TNF- $\alpha$  均以 GAPDH 作为内参进行 qRT-PCR,引物序列见表 1。具体反应条件为:95℃, 10 min;(95℃, 10 s; 60℃, 20 s; 72℃, 15 s, 40 个循环)。血清 TNF- $\alpha$ 、TIPE2 mRNA 相对表达量根据公式  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  进行计算。

**1.3.3 血清 TNF- $\alpha$  和 TIPE2 表达水平的检测** 血清 TNF- $\alpha$ 、TIPE2 表达水平以酶联免疫吸附法(ELISA)进行检测,检测的具体方法参照人 TIPE2、TNF- $\alpha$  ELISA 试剂盒(货号 JK-(a)-E03019、JK-(a)-2161, 上海晶抗生物工程有限公司)中的说明。

**1.3.4 AP 患者病情严重程度的评估** 采用 CTSI 对患者胰腺炎严重程度进行评分,总分为 10 分,分值越高病情越严重。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 分析数据,计量资料(TNF- $\alpha$  mRNA、TIPE2 mRNA 等)以  $\bar{x} \pm s$  表示,对照组、轻症组、重症组间比较采用单因素方差分析,有差异时以 SNK-q 检验进行两两比较;计数资料(性

别、冠心病等)用  $n$  表示,采用  $\chi^2$  检验。Pearson 法分析 AP 患者血清 TNF- $\alpha$ 、TIPE2 水平及与 CT-SI 评分的相关性;多因素 Logistic 回归分析 AP 患者发生重症 AP 的影响因素;多元线性回归分析 AP 患者 CTSI 评分的影响因素。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

对照组、轻症组和重症组性别、年龄、BMI、收缩压、舒张压、冠心病、糖尿病进行比较,均差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );对照组、轻症组、重症组 TC、TG、LDL-C 水平依次升高,均差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.2 受试者血清 TNF- $\alpha$ mRNA、TIPE2 mRNA 水平的比较

3 组间 TNF- $\alpha$  mRNA、TIPE2 mRNA 水平差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对照组、轻症组、重症组 TNF- $\alpha$  mRNA 水平依次升高 ( $P < 0.05$ ),TIPE2 mRNA 水平依次降低 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

2.3 受试者血清 TNF- $\alpha$ 、TIPE2 表达水平及 CT-SI 评分的比较

3 组间血清 TNF- $\alpha$ 、TIPE2 表达水平差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对照组、轻症组、重症组血清 TNF- $\alpha$  水平依次升高 ( $P < 0.05$ ),TIPE2 水平依次降低 ( $P < 0.05$ )。与轻症组相比,重症组 CT-SI 评分升高 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
TIPE2	GGAACATCCAAGGCAAGACTG	AGCACCTCACTGCTTGTCTCATC
TNF- $\alpha$	ACCTCTCTCTAATCAGCCCTCT	GGGTTTGCTACAACATGGGCT
GAPDH	CTGACTTCAACAGCGACACC	TGTGGTAGCCAAATTCGTTGT

表 2 3 组一般资料比较

指标	对照组 ( $n=80$ )	轻症组 ( $n=68$ )	重症组 ( $n=56$ )	$\chi^2/F$	$P$
性别(男/女)	39/41	33/35	27/29	0.004	0.998
年龄/岁	45.98 $\pm$ 8.26	46.65 $\pm$ 8.36	47.85 $\pm$ 8.31	0.837	0.435
BMI	24.25 $\pm$ 3.35	24.39 $\pm$ 3.62	24.68 $\pm$ 3.41	0.257	0.773
收缩压/mmHg	151.61 $\pm$ 20.54	154.68 $\pm$ 21.24	152.47 $\pm$ 16.35	0.461	0.632
舒张压/mmHg	95.37 $\pm$ 5.62	95.67 $\pm$ 5.31	94.19 $\pm$ 6.28	1.133	0.324
冠心病/例(%)	4(5.00)	3(4.41)	1(1.79)	0.933	0.736
糖尿病/例(%)	3(3.75)	2(2.94)	2(3.57)	0.251	1.000
TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	3.65 $\pm$ 1.85	4.73 $\pm$ 1.87 <sup>1)</sup>	5.72 $\pm$ 1.93 <sup>1)2)</sup>	20.325	0.000
TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	3.74 $\pm$ 1.14	4.74 $\pm$ 1.26 <sup>1)</sup>	5.82 $\pm$ 1.39 <sup>1)2)</sup>	50.000	0.000
LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.13 $\pm$ 0.62	2.13 $\pm$ 0.89 <sup>1)</sup>	3.25 $\pm$ 1.15 <sup>1)2)</sup>	95.742	0.000

注:1 mmHg=0.133 kPa。与对照组相比,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与轻症组相比,<sup>2)</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 受试者血清 TNF- $\alpha$  mRNA、TIPE2 mRNA 水平的比较

组别	例数	TNF- $\alpha$ /GAPDH	TIPE2/GAPDH
对照组	80	1.12 $\pm$ 0.48	1.16 $\pm$ 0.38
轻症组	68	2.17 $\pm$ 0.83 <sup>1)2)</sup>	0.76 $\pm$ 0.21 <sup>1)2)</sup>
重症组	56	4.18 $\pm$ 1.95 <sup>1)2)</sup>	0.51 $\pm$ 0.12 <sup>1)2)</sup>
$F$		114.078	97.565
$P$		0.000	0.000

与对照组相比,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与轻症组相比,<sup>2)</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 受试者血清 TNF- $\alpha$ 、TIPE2 表达水平及 CTSI 评分的比较

组别	例数	TNF- $\alpha$ /(ng·mL <sup>-1</sup> )	TIPE2/(pg·mL <sup>-1</sup> )	CTSI 评分
对照组	80	4.64 $\pm$ 1.37	126.48 $\pm$ 40.51	—
轻症组	68	28.02 $\pm$ 9.63 <sup>1)</sup>	63.17 $\pm$ 21.38 <sup>1)</sup>	6.41 $\pm$ 0.85
重症组	56	62.34 $\pm$ 21.35 <sup>2)</sup>	18.62 $\pm$ 5.59 <sup>2)</sup>	8.64 $\pm$ 1.03 <sup>2)</sup>
$t/F$	—	272.407	311.404	13.211
$P$	—	0.000	0.000	0.000

与对照组相比,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与轻症组相比,<sup>2)</sup> $P < 0.05$ 。

2.4 AP 患者血清 TNF- $\alpha$ 、TIPE2 水平及 CTSI 评分的相关性

Pearson 法分析显示,TNF- $\alpha$  与 TIPE2 呈负相关 ( $P < 0.05$ ),与 CTSI 呈正相关 ( $P < 0.05$ ) TIPE2 与 CTSI 呈负相关 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 AP 患者发生重症 AP 的影响因素

以 AP 患者是否发生重症 AP 为因变量,以 AP 患者血清 TC、TG、LDL-C、TNF- $\alpha$ 、TIPE2 水平及 CTSI 评分为自变量,进行多因素 Logistic 回

归分析,结果显示,TC、TG、LDL-C 既不是危险因素也不是保护因素( $P>0.05$ ),TNF- $\alpha$  水平及 CTSI 评分偏高、TIPE2 水平偏低是影响 AP 患者发生重症 AP 的危险因素( $P<0.05$ )。见表 6。

## 2.6 AP 患者 CTSI 评分的多元线性逐步回归模型分析

以 AP 患者 CTSI 评分值为因变量,以 TNF- $\alpha$ 、TIPE2 表达水平为自变量,进行多元线性逐步回归分析。结果显示,血清 TNF- $\alpha$ 、TIPE2 对 CTSI 评分值的影响均差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 6 多因素 Logistic 回归分析 AP 患者发生重症 AP 的影响因素分析

指标	b	S <sub>b</sub>	wald	P	OR	95%CI
TC	0.710	0.235	1.680	0.195	1.356	0.856~2.149
TG	0.305	0.238	1.645	0.200	1.357	0.851~2.164
LDL-C	0.417	0.261	2.557	0.110	1.518	0.910~2.532
TNF- $\alpha$	0.769	0.132	33.915	0.000	2.157	1.665~2.794
TIPE2	0.978	0.126	60.195	0.000	2.658	2.076~3.403
CTSI 评分	0.869	0.116	56.146	0.000	2.385	1.900~2.994

表 7 AP 患者 CTSI 评分的多元线性逐步回归模型分析

指标	回归系数	系数标准误差	标准回归系数	t	P
TNF- $\alpha$	-5.381	2.053	-0.162	-2.485	0.013
TIPE2	1.632	0.384	0.312	4.251	0.000

## 3 讨论

AP 是一种破坏性的胰腺炎症,起源于胰腺腺泡细胞并可引起胰腺坏死、全身性炎症反应综合征和多器官功能衰竭<sup>[11]</sup>。轻度 AP,以胰腺炎症为特征,无坏死或器官衰竭,称为间质水肿性胰腺炎,通常为自限性,约一周后消退;重症 AP,发生在大约 20% 的病例中,易发生局部并发症,如胰腺坏死、脓肿形成和假性囊肿<sup>[1]</sup>。近年来,随着人们生活水平的提高,高脂血症已成为 AP 发作的第三大影响因素,由高脂血症引发的 AP 患者呈逐年增多趋势<sup>[12]</sup>。由一般资料得知,与对照组相比,轻症组和重症组 AP 患者 TC、TG、LDL-C 水平依次升高。提示血脂水平异常可能与 AP 的发生有关。因此,探究 AP 的致病因子及其相关性,可能对于 AP 的防治具有重要意义。

虽然引起 AP 发作的确切机制尚不清楚,但发病后的炎症反应途径与其他炎症疾病是一致的。研究认为,腺泡细胞损伤可引起白细胞在胰周血管网聚集,在数小时内,激活的单核细胞被吸引,通过产生促炎性细胞因子(TNF- $\alpha$  等)进一步刺激炎症反应。其次促炎性细胞因子水平的升高引起补体系统激活,导致补体成分 5a 的释放,进而刺激巨噬细胞和中性粒细胞进一步聚集。这种细胞因子的

见表 7。

表 5 AP 患者血清 TNF- $\alpha$ 、TIPE2 水平及 CTSI 评分的相关性

指标	TNF- $\alpha$		TIPE2		CTSI	
	r	P	r	P	r	P
TNF- $\alpha$			-0.612	0.014	0.662	0.009
TIPE2	-0.612	0.014			-0.636	0.011
CTSI	0.662	0.009	-0.636	0.011		

释放不仅可增加胰腺微循环中毛细血管的通透性,而且可导致胰腺组织内血栓形成和出血,从而引起胰腺坏死<sup>[13]</sup>。TNF- $\alpha$  蛋白是由一种 26 kDa 的 II 型跨膜蛋白合成的<sup>[14]</sup>。TNF- $\alpha$  在 AP 的发生和发展中起着重要的作用。杨晴等<sup>[15]</sup>研究发现,AP 患者血清 TNF- $\alpha$  水平异常升高,检测血清 TNF- $\alpha$  水平有助于患者病情及预后的判断。王冠等<sup>[16]</sup>研究报道,与轻症 AP 相比,入院后第 1、3、7、14 天时重症 AP 患者的血清 TNF- $\alpha$  水平明显升高,TNF- $\alpha$  水平变化与 AP 的病情严重程度密切相关。

TIPE2 是 TIPE 家族的另一个成员,主要在骨髓和免疫系统中表达,总体上是免疫和炎症的负调节因子<sup>[7]</sup>。Sun 等<sup>[17]</sup>研究发现,TIPE2 过表达可减少 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-6 等促炎因子的释放,通过抑制 Rac1/NF- $\kappa$ B 通路达到抑制小胶质细胞激活诱导的炎症,从而减轻炎症性疼痛。TIPE2 在 AP 中研究较少,但与肠道疾病关系密切,如 TIPE2 可通过调节人直肠腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭,在肿瘤组织中表达水平低于邻近正常组织,可能是治疗直肠腺癌的潜在靶标<sup>[18]</sup>。Feng 等<sup>[19]</sup>研究表明,胰腺癌组织中 TIPE2 的表达明显低于癌旁组织,与肿瘤大小呈负相关,TIPE2 可通过抑制由转化生长因子  $\beta$ 1 触发的 PI3K/AKT 或 Raf/MEK/ERK 信号通路来抑制胰腺癌的发展,其可能作为胰腺癌的潜在治疗靶点。本研究发现,对照组、轻症组、重症组 TNF- $\alpha$  mRNA 及血清表达水平依次升高,TIPE2 mRNA 及血清表达水平依次降低,与王冠等<sup>[16]</sup>和 Feng 等<sup>[19]</sup>的研究相似,提示 TNF- $\alpha$ 、TIPE2 可能与 AP 的发生有关。CTSI 评



分可有效反映 AP 局部病变的情况,有助于评价胰腺炎病情<sup>[20]</sup>。本研究显示,重症组 AP 患者 CTSI 评分高于轻症组,提示 CTSI 得分与患者病情有关。经 Pearson 法分析显示,TNF- $\alpha$  与 CTSI 呈正相关,TIPE2 与 CTSI 呈负相关,TNF- $\alpha$  与 TIPE2 呈负相关,提示 TNF- $\alpha$  与 TIPE2 之间可能存在负性调节作用,且与 AP 的严重程度密切相关。进一步经多因素 Logistic 回归分析发现,TNF- $\alpha$  水平及 CTSI 评分偏高、TIPE2 水平偏低是影响重症 AP 发生的危险因素。提示 TNF- $\alpha$  与 TIPE2 可能与 AP 患者疾病的恶化有关,而 CTSI 评分也能反映 AP 患者疾病的进展。临床研究发现,有效的血浆置换可改善高甘油三酯血症引起的 AP 患者症状,且与 TNF- $\alpha$  的水平降低有关<sup>[21]</sup>。本研究经多元线性回归分析显示,TNF- $\alpha$ 、TIPE2 对 CTSI 评分值的影响具有统计学意义,提示 TNF- $\alpha$  与 TIPE2 可能与 AP 患者进展为重症 AP 有关。

综上所述,AP 患者 TNF- $\alpha$  mRNA 及血清表达水平升高,TIPE2 mRNA 及血清表达水平降低,与 AP 的严重程度有关。本研究也存在纳入病例较少,研究方法较单一的不足,TNF- $\alpha$ 、TIPE2 与 AP 严重程度的关系有待进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Janisch NH, Gardner TB. Advances in Management of Acute Pancreatitis[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2016, 45(1):1-8.
- [2] Mandalia A, Wamsteker EJ, DiMugno MJ. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis[J]. *F1000Res*, 2018, 7(3):959-963.
- [3] Niture S, Moore J, Kumar D. TNFAIP8; Inflammation, Immunity and Human Diseases[J]. *J Cell Immunol*, 2019, 1(2):29-34.
- [4] Day TF, Mewani RR, Starr J, et al. Transcriptome and Proteome Analyses of TNFAIP8 Knockdown Cancer Cells Reveal New Insights into Molecular Determinants of Cell Survival and Tumor Progression[J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1513(5):83-100.
- [5] Li Z, Jia W, Niu J, et al. Understanding the roles of negative immune regulator TIPE2 in different diseases and tumorigenesis[J]. *Histol Histopathol*, 2018, 33(9):919-928.
- [6] 郭欣, 吴志宇, 陈春悠. 免疫负调控分子肿瘤坏死因子诱导蛋白 8 样蛋白 2 在甲状腺癌中的表达及其临床意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(3):601-604.
- [7] Li T, Wang W, Gong S, et al. Genome-wide analysis reveals TNFAIP8 L2 as an immune checkpoint regulator of inflammation and metabolism[J]. *Mol Immunol*, 2018, 99(3):154-162.
- [8] 中国医师协会胰腺病学专业委员会. 中国急性胰腺炎多学科诊治(MDT)共识意见(草案)[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(12):1004-1010.
- [9] Foster BR, Jensen KK, Bakis G, et al. Revised Atlanta Classification for Acute Pancreatitis: A Pictorial Essay-Erratum[J]. *Radiographics*, 2019, 39(3):912.
- [10] 公丕平, 孙杰, 牛春茂, 等. 急性胰腺炎患者 TNF- $\alpha$  基因多态性与病情严重程度及临床预后的相关性分析[J]. *重庆医学*, 2017, 46(27):3858-3860.
- [11] Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4):1096-1101.
- [12] 赵志伶, 王芳, 孟超, 等. 血脂水平对高脂血症性急性胰腺炎严重性的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2018, 25(4):379-382.
- [13] Charalabopoulos A, Davakis S, Lambropoulou M, et al. Apigenin Exerts Anti-inflammatory Effects in an Experimental Model of Acute Pancreatitis by Down-regulating TNF- $\alpha$  [J]. *In Vivo*, 2019, 33(4):1133-1141.
- [14] Yu WQ, Zhang SY, Fu SQ, et al. Dexamethasone protects the glycocalyx on the kidney microvascular endothelium during severe acute pancreatitis[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2019, 20(4):355-362.
- [15] 杨晴, 林刚, 林周, 等. 急性胰腺炎患者血清 ET、MCP-1、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2018, 58(41):48-50.
- [16] 王冠, 郑美娜, 秦少游, 等. 不同严重程度急性胰腺炎患者血清中 PCT、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平及临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(14):2699-2702, 2711.
- [17] Sun X, Li X, Zhou Y, et al. Up-regulating TIPE2 alleviates inflammatory pain by suppressing microglial activation-mediated inflammatory response via inhibiting Rac1/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 404(1):112631-112638.
- [18] Wu DD, Liu SY, Gao YR, et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$ -induced protein 8-like 2 is a novel regulator of proliferation, migration, and invasion in human rectal adenocarcinoma cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(3):1698-1713.
- [19] Feng F, Liu C, Bian H, et al. TIPE2 Suppresses Malignancy of Pancreatic Cancer Through Inhibiting TGF $\beta$ 1 Mediated Signaling Pathway[J]. *Front Oncol*, 2021, 11(1):680985-680992.
- [20] 张映媛, 黄华, 路明亮, 等. 不同评分系统对判断急性胰腺炎病情及预后的比较研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2018, 27(1):25-29.
- [21] Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Romozi K, et al. Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e102748.

(收稿日期:2020-11-20)