

[文章编号] 1000-2200(2011)09-0986-03

· 临床医学 ·

甘利欣保护重症急性胰腺炎肝损害的临床研究

王小红, 姜爱萍, 曹锁玉, 储磊, 张锁林

[摘要]目的:观察甘利欣对重症急性胰腺炎(SAP)肝损害的保护作用。方法:将48例SAP肝损害患者按照平行对照设计原理随机分为A组和B组,各24例,同时以健康志愿者24名作为正常对照组。A组采用常规治疗,B组采用常规治疗+甘利欣注射液治疗,以ELISA法测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6),以全自动生化分析仪测定血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)。结果:B组入院第15天血清TNF- α 、IL-6、ALT、AST、GGT、TB及DB浓度与入院时比较,降低程度均高于A组($P < 0.01$)。结论:甘利欣可能通过抑制SAP时的炎症反应,从而对SAP肝损害起保护作用。

[关键词] 胰腺炎;肝损害;甘利欣;肿瘤坏死因子- α ;白细胞介素-6

[中国图书资料分类法分类号] R 576 **[文献标识码]** A

An clinical study on protective effects of diammonium glycyrrhizine on liver injury caused by severe acute pancreatitis

WANG Xiao-hong, JIANG Ai-ping, CAO Suo-yu, CHU Lei, ZHANG Suo-lin

(Department of Gastroenterology, The People's Hospital of Danyang, Danyang Jiangsu 212300, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the protective effects of diammonium glycyrrhizine on liver injury caused by severe acute pancreatitis (SAP). **Methods:** Forty-eight SAP patients with liver injury were randomly divided into group A ($n = 24$) and B ($n = 24$). Patients in group A were treated with routine method, and patients in group B were treated with routine method plus diammonium glycyrrhizine injection. Twenty four normal individuals were used as control. The levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) were measured by ELISA. At the same time, the levels of serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), glutamyl transferase (GGT), total bilirubin (TB) and direct bilirubin (DB) were measured by automatic biochemistry analyzer. **Results:** The levels of serum TNF- α , IL-6, ALT, AST, GGT, TB and DB decreased in both group A and B on the 15 d after admission, but the extent of reduction in group B was significantly higher than that in group A ($P < 0.01$). **Conclusions:** Diammonium glycyrrhizine can inhibit inflammatory response in SAP, and play a protective role in liver injury caused by SAP.

[Key words] pancreatitis; liver injury; diammonium glycyrrhizine; tumor necrosis factor- α ; interleukin-6

重症急性胰腺炎(server acute pancreatitis, SAP)是消化科常见的急危重症之一,发病急,病情凶险,并发症多^[1]。SAP肝损害是SAP最常见的并发症之一,其损害可进一步加剧SAP的病情,因此保护肝脏功能并中断其损害十分重要。本研究旨在探讨甘利欣对SAP患者肝损害的保护作用及其可能作用机制。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2006年9月至2009年9月在我院入住的SAP肝损害患者48例,男26例,女22例;年龄37~65岁。所有病例按《重症急性胰腺炎内科规范治疗建议》的标准^[2],确诊为SAP,同时入院时血清总胆红素(TB)水平 $\geq 34 \mu\text{mol/L}$,丙氨

酸氨基转移酶(ALT) ≥ 2 倍正常值且为第1次发病者。同时凡需外科手术干预者、病情过重者(APACHE II评分 > 25 分)、有严重代谢性疾病者、胰腺恶性肿瘤、内镜逆行胰胆管造影后急性胰腺炎、发病前肝功能不全或其他影响肝功能的慢性疾病、继发感染的患者均不在本研究之列。按照平行对照设计原理,随机分为常规治疗组(A组)24例和常规治疗+甘利欣治疗组(B组)24例;同时以健康志愿者(C组)24名作为正常对照组,男13名,女11名;年龄38~68岁。在临床研究期间无死亡病例。

1.2 治疗方法 A组采用常规治疗,住院后即给予禁食、禁水、胃肠减压、生长抑素抑制胰液分泌、奥美拉唑制酸、导泻、止痛、抗感染及营养支持等治疗。B组在常规治疗的基础上,给予甘利欣注射液(江苏正大天晴药业股份有限公司产品,国药准字H10940190)150 mg加入10%葡萄糖注射液250 ml中静脉滴注,同时加入普通胰岛素6 u分解葡萄糖,

[收稿日期] 2010-10-27

[作者单位] 江苏省丹阳市人民医院 消化内科 212300

[作者简介] 王小红(1974-),男,博士,副主任医师。

每日 1 次,连用 14 d,A、B 组常规治疗用药的品种、剂量、厂家、规格、疗程等基本保持统一性。

1.3 观察指标 入院时及治疗第 15 天晨起空腹各抽静脉血 5 ml,离心取血清,-80 °C 保存备用。应用 ELISA 法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6),试剂盒购自北京晶美生物工程有限公司 检测方法按说明书进行。血清 ALT、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)、总胆红素(TB)及直接胆红素(DB)采用日立 7600 全自动生化分析仪检测。

1.4 统计学方法 采用 t 检验、方差分析和 q 检验及 χ^2 检验。

2 结果

2.1 3 组临床资料及 2 组患者入院时 APACHE II 评分、胰腺 Balthazar CT 评分比较 3 组临床资料(包括年龄、性别构成比等)比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05),具有可比性。A 组和 B 组入院时

APACHE II 评分、胰腺 Balthazar CT 评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$) (见表 1)。

表 1 3 组一般资料比较

分组	n	男	女	年龄(岁) ($\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$)	Balthazar CT 评分($\bar{x} \pm s$)
A 组	24	12	12	51.4 \pm 8.95	14.1 \pm 0.64	6.46 \pm 1.18
B 组	24	14	10	51.3 \pm 8.92	13.8 \pm 0.61	6.50 \pm 1.19
C 组	24	13	11	50.5 \pm 9.58	—	—
F	—	0.34*		0.07	1.66#	0.12#
P	—	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05
$MS_{组内}$	—	—		83.815	—	—

* 为 χ^2 值; # 为 t 值

2.2 3 组治疗前后血清 TNF- α 、IL-6 水平及肝功能结果比较 A 组和 B 组入院时各项指标比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。B 组入院第 15 天各项指标与入院时比较,下降程度比 A 组高,但仍高于 C 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$) (见表 2、3)。

表 2 2 组患者入院时与入院 15 d 血清 TNF- α 、IL-6、ALT、AST、GGT、TB、DB 水平比较($n_i = 24$)

分组	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)	ALT(u/L)	AST(u/L)	GGT(u/L)	TB(μ mol/L)	DB(μ mol/L)
入院时($\bar{x} \pm s$)							
A 组	470.5 \pm 48.6	92.3 \pm 9.5	120.5 \pm 13.6	150.8 \pm 16.7	326.7 \pm 33.4	90.5 \pm 10.3	73.8 \pm 6.98
B 组	481.6 \pm 53.8	89.9 \pm 9.1	125.6 \pm 14.5	156.2 \pm 17.4	332.8 \pm 31.6	93.2 \pm 11.4	75.4 \pm 7.80
t	0.75	0.89	1.26	1.10	0.65	0.86	0.75
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
入院 15 d($\bar{d} \pm s_d$)							
A 组	-204.2 \pm 13.7	-40.9 \pm 4.8	-41.7 \pm 7.7	-75.1 \pm 10.1	-263.3 \pm 20.8	-64.1 \pm 5.33	-51.5 \pm 3.79
B 组	-301.2 \pm 29.3	-66.1 \pm 6.4	-95.3 \pm 9.2	-120.7 \pm 7.7	-299.6 \pm 16.2	-82.4 \pm 6.78	-66.5 \pm 4.70
t	14.69	15.73	21.89	15.59	6.75	10.40	12.17
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 3 3 组患者入院 15 d 血清 TNF- α 、IL-6、ALT、AST、GGT、TB、DB 水平比较($n_i = 24; \bar{x} \pm s$)

分组	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)	ALT(u/L)	AST(u/L)	GGT(u/L)	TB(μ mol/L)	DB(μ mol/L)
A 组	266.3 \pm 28.9**	51.4 \pm 5.25**	78.8 \pm 8.94**	75.7 \pm 7.64**	63.4 \pm 6.52**	26.4 \pm 2.59**	22.3 \pm 2.67**
B 组	180.4 \pm 19.5** $\Delta\Delta$	23.8 \pm 2.59** $\Delta\Delta$	30.3 \pm 3.67** $\Delta\Delta$	35.5 \pm 4.61** $\Delta\Delta$	33.2 \pm 3.47** $\Delta\Delta$	10.8 \pm 1.28** $\Delta\Delta$	8.87 \pm 1.15** $\Delta\Delta$
C 组	131.5 \pm 14.2	14.3 \pm 1.47	25.4 \pm 3.08	26.3 \pm 2.97	23.9 \pm 2.58	8.49 \pm 1.13	6.45 \pm 0.96
F	236.60	734.01	609.78	561.86	501.66	710.10	560.05
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
$MS_{组内}$	472.367	12.144	34.293	29.481	20.403	3.208	3.124

q 检验:与 C 组比较,** $P < 0.01$;与 A 组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$

3 讨论

SAP 肝损害发生机制尚未完全阐明,目前研究

认为炎症介质参与了 SAP 肝损害的发生发展,而其中 TNF- α 、IL-6 发挥了重要的作用^[3]。在 SAP 中,TNF- α 、IL-6 不但刺激胰腺的炎性细胞及腺泡细胞,还通过血液循环至肝脏等器官,刺激胰外组织细胞,

产生炎症介质,进一步形成全身炎症级联反应,不仅引起胰腺水肿、出血坏死等,还导致了肝脏等胰外器官的损害^[4-5]。

SAP时胰腺组织产生大量的TNF- α 经血液循环到达肝脏,肝巨噬细胞受到刺激后被激活,通过序列表生物学反应引起瀑布样连锁和放大效应,释放大量的细胞因子,持续对肝脏造成结构和功能损害^[6]。Malleo等^[7]实验研究证实TNF- α 可使肝细胞凋亡和坏死,导致严重的肝损害。本研究结果表明,SAP肝损害时血清TNF- α 水平较C组显著升高,与文献报道相一致。

IL-6是单核巨噬细胞释放的一种多功能细胞因子,其水平可反映SAP的严重程度^[8]。国内研究证明^[9]IL-6通过调控成熟炎性细胞功能,起到了刺激炎症的作用,它能强化炎性细胞对炎性介质的效应,从而引发多器官功能衰竭。SAP时IL-6先于C-反应蛋白出现,诱导肝细胞C反应蛋白的合成,IL-6诱导细胞间黏附分子-1并向肝脏募集中性粒细胞而使肝细胞损害^[10]。本研究结果表明,SAP肝损害时血清IL-6水平较C组显著升高,进一步证实文献报道。

甘利欣即甘草酸二铵注射液,是中药甘草有效成分的第三代提取物,其主要有效成分是18 α 体甘草酸二铵盐^[11]。现代临床药理研究表明, α 体甘草酸易与肝脏代谢肾上腺皮质激素的酶结合,提高体内肾上腺皮质激素的水平,从而发挥类激素样的作用,但无皮质激素样副作用^[12]。甘利欣具有强亲脂性,能消除氧自由基、抑制磷脂酶A₂活性及前列腺素E₂形成,保护肝细胞膜溶酶体的稳定性^[11]。甘利欣具有强大的抗炎、保护肝细胞、改善胆红素代谢、免疫调节等重要作用^[13]。本研究结果表明,B组较A组患者的血清TNF- α 及IL-6水平均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);B组较A组患者的血清ALT、AST、GGT、TB及DB水平

均明显下降($P < 0.01$)。由此说明,甘利欣可能通过抑制SAP时的炎症反应,从而对SAP肝损害起有效保护作用。综上所述,SAP时早期应用甘利欣对SAP肝损害起积极作用,值得临床推广。

[参 考 文 献]

- [1] 王小红,沈云志,黄中伟.依达拉奉对重症急性胰腺炎大鼠脑损伤保护作用的试验研究[J].新医学,2009,40(6):361-365.
- [2] 中华医学会消化病学分会胰腺病学组.重症急性胰腺炎内科规范治疗建议[J].中华消化杂志,2009,29(2):75-78.
- [3] 邹自万,郭贵海.急性胰腺炎肝损伤研究进展[J].实用临床医学,2009,10(6):130-132.
- [4] Martin Alonso MA,Santamaria A,Saracibar E,et al. Cytokines and other immunological parameters as markers of distant organ involvement in acute pancreatitis[J].Med Clin(Barc),2007,128(11):401-406.
- [5] Folch-Puy E. Importance of the liver in systemic complications associated with acute pancreatitis: the role of Kupffer cells[J].J Pathol,2007,211(4):383-388.
- [6] 李敏利,朱人敏.重症急性胰腺炎肝损伤机制的研究进展[J].医学研究生学报,2009,22(10):1102-1105.
- [7] Malleo G,Mazzon E,Siriwardena AK,et al. TNF-alpha as a therapeutic target in acute pancreatitis-lessons from experimental models[J].Sci World J,2007,30(7):431-448.
- [8] De Waele JJ,Blot S. The value of IL-6 in predicting the severity of acute pancreatitis[J].J Clin Gastroenterol,2007,41(5):534-535.
- [9] 孔祥才,张方信,陈嘉屿,等.大黄甘草汤对大鼠重症急性胰腺炎并发肝损伤时核因子- κ B及细胞因子的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2010,18(2):82-85.
- [10] 张喜平,张杰,杨萍.急性胰腺炎并发肝损伤机制及治疗研究现状[J].医学研究杂志,2007,36(12):88-91.
- [11] 刘嗣庭.甘利欣联合拉米呋啶治疗重型乙肝30例疗效观察[J].中国医药导报,2010,7(13):81-82.
- [12] 孙凤霞,杜宏波,王宪波,等.甘利欣联合中药治疗自身免疫性肝炎37例[J].辽宁中医杂志,2009,36(1):78-79.
- [13] 阿依古丽·买买提,张岩睿.甘利欣治疗抗结核药物肝损伤疗效观察[J].新疆医学,2008,38(7):31-32.

(本文编辑 刘畅)

本刊优先处理、录用课题论文的启事

为及时反映医学新成果、新技术,推动本刊学术水平,本刊继续对获得国家、省、市等各类科研基金资助及立项课题的相关医药论文稿件,予优先处理及录用,请您踊跃赐稿。投稿时请附相关证明材料、单位介绍信及在稿件首页左下方脚注中注明项目名称及编号。

《蚌埠医学院学报》编辑部