

清胰汤对重症急性胰腺炎患者高迁移率族蛋白 B1 的影响

田永生, 付金鹏, 朱德清, 马慧发

(天津市天和医院, 天津 300050)

【摘要】 目的 观察中药清胰汤对重症急性胰腺炎(SAP)患者高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)水平的影响。方法 将 2004 年 7 月至 2010 年 6 月本院收治的 78 例 SAP 患者随机分为对照组和治疗组, 每组 39 例。对照组接受常规对症治疗; 治疗组在对照组治疗基础上加用清胰汤[药物组成: 柴胡 9 g, 黄芩 9 g, 延胡索 9 g, 川楝子 9 g, 红藤 15 g, 败酱草 15 g, 蒲公英 30 g, 紫花地丁 30 g, 桃仁 9 g, 牡丹皮 15 g, 大黄(后下)15 g]治疗; 两组均治疗 14 d。两组分别于治疗 1、7、14 d 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定患者外周血清 HMGB1、TNF- α 、IL- 1β 水平。结果 两组治疗 1 d 时 HMGB1、TNF- α 、IL- 1β 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与治疗 1 d 比较, 两组治疗 7 d 和 14 d HMGB1 均明显升高, 对照组治疗 14 d 及治疗组治疗 7 d 和 14 d TNF- α 、IL- 1β 水平均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且治疗组治疗 7 d、14 d HMGB1、TNF- α 、IL- 1β 水平均较对照组明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 清胰汤可能通过下调 HMGB1 的表达, 从而改善 SAP 患者的预后。

【关键词】 胰腺炎, 急性, 重症; 清胰汤; 高迁移率族蛋白 B1; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素- 1β

中图分类号: R285.6; R576 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.06.015

Effect of Qingyi decoction (清胰汤) on high mobility group box chromosomal protein 1 in patients with severe acute pancreatitis TIAN Yong-sheng, FU Jin-peng, ZHU De-qing, MA Hui-fa. Tianjin Tianhe Hospital, Tianjin 300050, China

【Abstract】 Objective To observe the effects of Qingyi decoction (清胰汤) on the levels of high mobility group box chromosomal protein 1 (HMGB1), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin- 1β (IL- 1β) in patients with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** Seventy-eight patients with SAP in Tianjin Tianhe Hospital from July 2004 to June 2010 were randomly divided into control group (39 cases) and treatment group (39 cases). Both groups received routine comprehensive treatment, while the treatment group additionally received Qingyi decoction [ingredients: Bupleurum root (柴胡) 9 g, Skullcap root (黄芩) 9 g, Corydalis tuber (延胡索) 9 g, Sichuan chinaberry (川楝子) 9 g, Sargentgloryvine stem (红藤) 15 g, Dahurian patrinia herb (败酱草) 15 g, Mongolian dandelion herb (蒲公英) 30 g, Philippine violet herb (紫花地丁) 30 g, Peach seed (桃仁) 9 g, Moutan bark (牡丹皮) 15 g, Rhubarb (大黄, lastly added) 15 g] as an adjunct therapy. Both groups were treated for 14 days. The peripheral blood serum HMGB1, TNF- α and IL- 1β levels of two groups on day 1, 7 and 14 were detected with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** On day 1, all the levels of HMGB1, TNF- α and IL- 1β in two groups did not show any significant differences (all $P > 0.05$). On day 7 and 14, the levels of HMGB1 in two groups were obviously higher than those on day 1. On day 14 in control group and on day 7 and 14 in treatment group, the levels of TNF- α and IL- 1β were markedly lower than those on day 1 ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). On day 7 and 14 in treatment group, the levels of HMGB1, TNF- α and IL- 1β were remarkably lower than those in control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Qingyi decoction can effectively improve the prognosis in patients with SAP by down-regulating the expression of HMGB1.

【Key words】 Severe acute pancreatitis; Qingyi decoction; High mobility group box chromosomal protein 1; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin- 1β

胰腺坏死、感染和脓毒症是重症急性胰腺炎(SAP)后期的主要问题, 可导致 SAP 的第 2 个死亡高峰。近年来大量研究表明, 高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)可能作为重要的晚期炎症介质参与了 SAP 时的全身炎症反应以及多器官功能不全的发生发展过程。本研究中探讨清胰汤对 SAP 患者 HMGB1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)水平的影响, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 对象: 选择本院 2004 年 7 月至 2010 年 6 月收

作者简介: 田永生(1962-), 男(汉族), 天津市人, 副主任医师。

治的 SAP 患者 78 例, 其中男 46 例, 女 32 例; 年龄 23~82 岁, 平均(58±21)岁; 急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分 8~12 分; 其中胆源性 SAP 44 例, 酒精性 SAP 24 例, 不明原因 10 例。患者诊断均符合“中国急性胰腺炎诊治指南”^[1]标准; 排除血液病、恶性肿瘤患者及孕妇。将符合诊断的入选患者按随机抽样法分为对照组和治疗组, 每组 39 例。两组患者性别、年龄、体重、病因等一般临床资料比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

1.2 治疗方法: 两组患者入院后给予常规综合对症治疗, 包括禁食水、重症监护、胃肠减压、抑酸、抑制

胰酶分泌、解痉止痛、维持水和电解质平衡、补充血容量、全静脉营养、抗炎、改善微循环等^[2]。治疗组在上述常规综合对症治疗基础上经胃管注入清胰汤〔药物组成：柴胡 9 g，黄芩 9 g，延胡索 9 g，川楝子 9 g，红藤 15 g，败酱草 15 g，蒲公英 30 g，紫花地丁 30 g，桃仁 9 g，牡丹皮 15 g，大黄（后下）15 g〕100 ml，每日 2 次，连续给药 14 d。

1.3 检测指标及方法：两组分别于治疗 1、7、14 d 取外周血 20 ml，采用酶联免疫吸附法（ELISA）检测外周血清 HMGB1、TNF- α 、IL-1 β 水平。

1.4 统计学方法：采用 SPSS 13.0 统计软件，定量资料经 Kolmogorov-Smirnov 检验分析，均呈正态分布，数值以均数士标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用 *t* 检验和单因素方差分析（one-way ANOVA），*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 结果显示，两组患者治疗 1 d 时 HMGB1、TNF- α 、IL-1 β 水平比较差异无统计学意义（均 *P* > 0.05）。与治疗 1 d 时比较，两组患者治疗 7 d 和 14 d HMGB1 均明显升高（*P* < 0.05 或 *P* < 0.01），对照组治疗 14 d 以及治疗组治疗 7 d 和 14 d TNF- α 、IL-1 β 水平均明显降低（均 *P* < 0.05）；且治疗组治疗 7 d 和 14 d HMGB1、TNF- α 、IL-1 β 水平均较对照组明显降低（*P* < 0.05 或 *P* < 0.01）。

表 1 两组 SAP 患者治疗后不同时间点外周血清 HMGB1、TNF- α 、IL-1 β 变化比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	时间	例数	HMGB1($\mu\text{g/L}$)	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)
对照组	治疗 1 d	39	11.7 \pm 6.8	378.6 \pm 47.1	18.5 \pm 6.3
	治疗 7 d	39	38.5 \pm 13.3 ^a	350.6 \pm 39.8	16.8 \pm 5.1
	治疗 14 d	39	76.1 \pm 25.4 ^b	322.9 \pm 27.6 ^a	13.6 \pm 2.4 ^a
治疗组	治疗 1 d	39	10.5 \pm 7.1	380.6 \pm 46.9	19.1 \pm 6.9
	治疗 7 d	39	24.8 \pm 9.6 ^{ac}	319.3 \pm 40.1 ^{ac}	13.4 \pm 3.8 ^{ac}
	治疗 14 d	39	44.5 \pm 16.2 ^{bd}	283.4 \pm 28.5 ^c	9.6 \pm 1.8 ^{cc}

注：与本组治疗 1 d 比较，^a*P* < 0.05，^b*P* < 0.01；与对照组同期比较，^c*P* < 0.05，^d*P* < 0.01

3 讨论

SAP 是常见的危重急腹症，除有胰腺局部的病理损伤表现外，常伴有明显的全身炎症反应及多器官功能损伤，病死率可达 10%~25%^[3-4]。SAP 早期释放的炎症因子如 TNF- α 和 IL-1 β 等均在发病后迅速升高至峰值^[5]，随即迅速下降，但炎症反应和器官功能损害仍在继续，提示可能有某些晚期炎症因子参与了此病理过程。研究表明，HMGB1 由巨噬细胞分泌，因其产生较 TNF 等早期炎症因子晚，持续时间长，故有“脓毒症晚期炎症因子”之称，并作为晚

期炎症介质参与了脓毒症的病理生理过程^[6]。除脂多糖外，TNF- α 和 IL-1 β 也可单独诱导巨噬细胞分泌 HMGB1，而应用重组 HMGB1 刺激人外周血单核细胞，也可显著增加 TNF、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 等的释放，表明 HMGB1 与早期炎症因子相互作用，形成复杂的细胞因子分泌调节网络，并参与炎症反应^[7]。新近研究表明，SAP 患者 IL-1 β 基因 511 位点 T 等位基因和 IL-6 基因 634 位点 G 等位基因可能是 SAP 进展的危险因素，且患者病情不易控制^[8]。

Yasuda 等^[9]研究发现，SAP 患者血浆 HMGB1 水平明显升高，且与病情严重程度相关。HMGB1 作为一种晚期炎症因子参与了 SAP 的晚期炎症反应及胰腺组织损伤^[10]。朱峰等^[11]研究表明，与 TNF- α 等早期炎症因子不同，急性坏死性胰腺炎（ANP）时胰腺组织 HMGB1 表达增高较晚，持续时间较长，且制模后 24 h 仍维持在高水平。表明 HMGB1 作为晚期炎症因子参与了 ANP 的全身炎症反应；采用 HMGB1 抑制剂正丁酸钠进行治疗，观察其对 ANP 大鼠胰腺组织损伤的影响，结果显示，正丁酸钠能明显下调胰腺 HMGB1 mRNA 表达水平，显著减轻胰腺损伤程度。推测正丁酸钠可能通过降低胰腺 HMGB1 水平，减轻 HMGB1 所致的晚期炎症反应，对 ANP 大鼠产生有利的影响。

叶蔚等^[12]研究表明，攻下清热活血中药可以通过抑制重症胰腺炎大鼠胰腺组织 TNF- α 、IL-1 β 的 mRNA 表达，明显改善胰腺组织病理改变，而起到防治重症胰腺炎的作用。清胰汤具有清热解暑、泻腑通便、活血化瘀的功效，临床上用于治疗急性胰腺炎，可使患者血、尿淀粉酶水平恢复正常，提高患者的治愈率^[13]。本方以大黄为主药，大黄具有导泻、解除奥迪括约肌痉挛及改善微循环、抗凝、抗血栓等作用^[14]。有研究表明，大黄可以通过保护胃黏膜，预防胃肠功能衰竭^[14]；而阻断肠淋巴途径可明显抑制 TNF- α 基因的表达，拮抗机体炎症反应，对 IL-1 β 、IL-6、IL-18 等细胞因子与内毒素有清除作用^[15-16]。大黄辅以黄芩可以加强清热通便之力；再佐以柴胡、延胡索行气消胀止痛，不仅能较快地缓解临床症状，而且能改善胰腺的血液循环，促进坏死组织及炎症吸收。同时，大黄能促进肠蠕动，减少菌群移位，防止肠源性感染，减少内毒素吸收，维持肠道内环境稳定，从而减少肠道功能衰竭及其继发的全身炎症反应和多器官功能衰竭，改善预后，降低病死率^[14]。本研究发现，应用清胰汤后可明显降低 SAP 患者外周

血清 HMGB1、TNF- α 、IL-1 β 水平。由此推测,清胰汤能促进胃肠蠕动,减少肠源性内毒素吸收,不仅可以通过降低早期炎症因子 TNF- α 、IL-1 β ,减轻 SAP 患者全身炎症反应,以利于机体免疫调节功能恢复,而且可以降低晚期炎症因子 HMGB1,从而改善 SAP 患者的预后。

参考文献

- [1] 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). 胰腺病学, 2004, 4(1): 35-38.
- [2] 中国中西医结合学会普通外科专业委员会. 重症急性胰腺炎中西医结合诊治常规(草案). 中国危重病急救医学, 2007, 19(8): 448-451.
- [3] Mayerle J, Hlouschek V, Lerch MM. Current management of acute pancreatitis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2005, 2(10): 473-483.
- [4] Cheng BQ, Liu CT, Li WJ, et al. Ethyl pyruvate improves survival and ameliorates distant organ injury in rats with severe acute pancreatitis. Pancreas, 2007, 35(3): 256-261.
- [5] 方步武, 邱奇, 吴威中, 等. 急腹症并发多器官功能障碍综合征细胞因子及炎症介质与肽类激素的变化. 中国危重病急救医学, 2003, 15(1): 19-22.
- [6] 王松柏, 姚咏明. 高迁移率族蛋白 B1 的细胞生物学效应及其与脓毒症的关系. 中国危重病急救医学, 2003, 15(11): 701-704.
- [7] 姚咏明, 刘辉. 对高迁移率族蛋白 B1 作用的新认识. 中国危重

病急救医学, 2005, 17(7): 385-387.

- [8] 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(2): 99-102.
- [9] Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, et al. Significant increase of serum high mobility group Box chromosomal proteins 1 levels in patients with severe acute pancreatitis. Pancreas, 2006, 33(4): 359-363.
- [10] 娄玥, 章忠渭. 高迁移率蛋白-1 在重症急性胰腺炎大鼠胰腺损伤中的作用. 实用医学杂志, 2010, 26(2): 211-212.
- [11] 朱峰, 龙锦, 何忠野, 等. 急性坏死性胰腺炎大鼠胰腺高迁移率族蛋白-1 的表达及意义. 中国普通外科杂志, 2007, 16(5): 418-421.
- [12] 叶蔚, 李钢, 王小奇, 等. 攻下清热活血中药对重症胰腺炎大鼠胰腺肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-1 β 基因表达的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(1): 43-46.
- [13] 吴福宁, 孔延忠, 姚旺. 中药清胰汤治疗急性胰腺炎 71 例. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8(3): 181.
- [14] 陈德昌, 景炳文, 杨兴易, 等. 大黄对危重症患者胃肠道的保护作用. 中国危重病急救医学, 2000, 12(2): 87-90.
- [15] 路小光, 战丽彬, 曲明阳, 等. 大黄附子汤对重症急性胰腺炎大鼠细胞因子的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(6): 352-354.
- [16] 邹忠东, 张再重, 王烈, 等. 肠淋巴途径在大鼠重症急性胰腺炎致全身炎症反应中的作用. 中国危重病急救医学, 2010, 22(4): 206-209.

(收稿日期: 2010-10-19)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

2009 甲型 H1N1 流感病毒研究的新进展

据流行病学调查, 2009 甲型 H1N1 流感占了当年全世界感染流感患者的近 90%, 且年轻感染者居多。美国的一项研究披露, 对威斯康星州流感病例的一项研究数据表明, 2009 甲型 H1N1 流感患者的年龄要比 2007H3N2 流感患者的年龄更小。中国科学院微生物研究所的科研人员经过近一年的科研攻关, 发现了 2009 甲型 H1N1 流感病毒表面的两个重要囊膜蛋白——血凝素(HA)和神经氨酸苷酶(NA)。HA 的第 1 型与 NA 的第 1 型组合, HA 负责识别宿主细胞表面的唾液酸受体, 协助病毒囊膜与宿主细胞膜的融合, 同时抗 HA 的抗体可以中和流感病毒; 而 NA 负责分离细胞受体末端与 HA 结合的唾液酸, 有助于防治病毒聚集。对典型病毒株的分析发现, 2009 甲型 H1N1 流感病毒的 HA 整体结构及抗原位点与 1918 年的流感大流行病毒相似, 而与季节性流感病毒的结构和位点不同。2009HA 有增强的碱性区, 第 N279 位比季节性流感和 1918HA 都多了一种干扰抗体识别作用的糖化基位点, 可以导致病毒毒力和对宿主细胞的致死性减弱。这一研究结果可以解释 2009 甲型 H1N1 流感年轻人易感的原因, 同时为相关药物研究提供了新思路。

(崔倩, 李银平 整理)

抗糖尿病药文迪雅的安全性有待评估

罗格列酮及其复方制剂是目前常用的抗糖尿病药, 主要上市品种包括文迪雅(罗格列酮片)、文达敏(罗格列酮和二甲双胍复方制剂)和 Avaglim(罗格列酮和格列美脲复方制剂)。2010 年 5 月美国食品和药品管理局(FDA)曾发布安全警告, 建议糖尿病患者慎用文迪雅, 因为科学家于 5 月 21 日发表在《新英格兰医学杂志》上的研究报告称, 该药会大幅增加患者的心脏病发病率和病死率。有统计显示, 在发出安全警告后大约 1 个月内, FDA 收到了 357 例由文迪雅引发不良反应的报告, 其中 38 例为死亡报告, 这些不良反应轻到起水泡, 重至心脏病猝死。欧盟药品管理局(EMA)对过去 3 年获得的临床试验数据进行了荟萃分析, 得出罗格列酮可能增加缺血性心血管事件的发生风险。因此, 于 9 月 23 日发布消息, 建议暂停罗格列酮及其复方制剂的上市许可。25 日, 美国 FDA 则宣布严格限制文迪雅的使用, 建议文迪雅仅用于那些其他药品不能控制血糖的 2 型糖尿病患者, 但对目前正在使用文迪雅并从中受益的患者, 如愿意可以继续使用这种药品。我国国家食品药品监督管理局(SFDA)于 9 月 25 日发布消息称, 中国国家药品不良反应中心正组织专家对罗格列酮及其复方制剂的安全性进行综合评价, 并将根据分析结果采取相应监管措施, 同时提醒医师和患者应关注罗格列酮及其复方制剂的心血管风险, 建议有缺血性心脏病、心力衰竭或有心力衰竭病史的患者及时咨询医师意见。

(崔倩, 李银平 整理)