

临床药理学

血必净对急性胰腺炎患者血清肿瘤坏死因子- α 、
白介素-1 β 及白介素-6 质量浓度的影响孙长江¹, 范 辉², 葛建彬¹

(江苏省南通市第二人民医院, 1. 药剂科; 2. 消化科, 江苏 南通, 226002)

摘 要: 目的 探讨血必净改善急性胰腺炎患者炎症反应的可能机制。方法 选取急性胰腺炎发作且 24 h 以内入院的患者 79 例, 随机分为血必净治疗组 ($n=41$) 和常规治疗组 ($n=38$), 同时选取 33 例健康体检人员作为对照组。3 组分别于入院后第 1、3 天和第 1、2 周抽取血液, 采用酶联免疫吸附剂测定法 (ELISA) 测定血清细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β) 及白介素-6 (IL-6) 的质量浓度。结果 急性胰腺炎患者血清 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 质量浓度在急性胰腺炎发作后快速上升, 第 1 天到达峰值; 至发病第 3 天, 其 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 质量浓度仍高于对照组; 至第 1 周, 其血清 TNF- α 、IL-1 β 质量浓度仍高于对照组。和常规治疗组相比, 血必净治疗组在第 3 天及第 1 周时, TNF- α 质量浓度显著降低; IL-1 β 和 IL-6 质量浓度在第 3 天即显著降低。结论 血必净在早期能够降低急性胰腺炎患者血清细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 的质量浓度, 通过抑制炎症反应来保护胰腺及其他器官, 这可能是血必净治疗急性胰腺炎的作用机制之一。

关键词: 血必净; 急性胰腺炎; 肿瘤坏死因子- α ; 白介素-1 β ; 白介素-6

中图分类号: R 657.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2013)09-083-03 DOI: 10.7619/jcmp.201309029

Effect of Xuebijing injection on serum
concentrations of TNF- α , IL-1 β and IL-6
in patients with acute pancreatitisSUN Changjiang¹, FAN Hui², GE Jianbin¹

(Nantong No. 2 People's Hospital, Nantong, Jiangsu, 226002)

ABSTRACT: Objective To investigate the effects of Xuebijing injection on serum concentrations of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in patients with acute pancreatitis (AP). **Method** A total of 79 patients were randomly divided into Xuebijing group ($n=41$) and conventional treatment group ($n=38$) with 33 healthy volunteers as a control group. ELISA was applied to measure the serum concentration of these cytokine: TNF- α , IL-1 β and IL-6 at different time points (1 d, 3 d, 1 w, 2 w after the onset of AP). **Results** The serum concentrations of TNF- α , IL-1 β and IL-6 reached the maximum on the first day when AP occurred, the serum concentration of TNF- α , IL-1 β and IL-6 were still at high level at the third day after occurrence compared with the control group ($P<0.05$). And at the end of the first week, serum concentration of TNF- α and IL-1 β were still higher than the control group ($P<0.05$). Compared with the conventional treatment group, serum concentrations of TNF- α of Xuebijing group were significantly decreased from the third day to the seventh day, and the serum concentrations of IL-1 β and IL-6 were significantly reduced on the third day ($P<0.05$). **Conclusion** Xuebijing can reduce serum concentrations of TNF- α , IL-1 β and IL-6 at the early stage of the AP course. Inhibiting the inflammation may be the molecular mechanisms through which Xuebijing treats AP.

KEY WORDS: Xuebijing; acute pancreatitis; tumor necrosis factor- α ; interleukin-1 β ; interleukin-6

急性胰腺炎是临床常见的危重急症,其致死、致残率高。在急性胰腺炎的病理生理过程中,炎症性细胞因子扮演了相当重要的角色^[1-2]。本研究通过测定急性胰腺炎患者入院后 2 周内血清重要炎症性介质[包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)及白介素-6(IL-6)]质量浓度的变化,探讨血必净治疗急性胰腺炎患者炎症反应的可能机制,现将结果报告如下。

1 资料与方法

选取本院消化科 2009 年 12 月—2012 年 6 月收治的急性胰腺炎患者 79 例,其中男 45 例,女 34 例,年龄 23~76 岁,平均(35 ± 6.32)岁,所有患者的诊断均符合《中国急性胰腺炎诊治指南》制订的标准^[1],并经影像学检查证实。另选取同期 33 例健康体检人员,设为对照组。其中男 18 例,女 15 例,年龄 28~73 岁,平均(56 ± 9.11)岁。将 79 例急性胰腺炎患者按照收治时间分为常规治疗组($n = 38$)和血必净组($n = 41$),2 组 A-PACHEII 评分分值为(12.86 ± 4.36)和(13.20 ± 5.20),差异无统计学意义($P > 0.05$)。常规治疗组、血必净组及对照组患者身体基础状况(如年龄、性别及既往史等方面)的差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

所有急性胰腺炎患者入院后即予以基础治疗,包括禁食、禁水、胃肠减压、PPI 抑酸、生长抑

素抑制胰酶分泌、加贝酯和胞二磷胆碱抑制酶原活化、抗感染联合基础治疗(液体复苏)等,根据病情需要给予血浆或白蛋白等支持治疗。血必净组给予基础治疗联合血必净注射液(天津红日药业股份有限公司,10mL/支,国药准字:Z20040033),将 50 mL 血必净注射液加入到 100 mL 生理盐水中静脉滴注,30~40 min 内滴毕,2 次/d,连续使用 7 d。

3 组患者均于入院第 1 天、入院后第 3 天、入院后第 1、2 周清晨空腹状态下采集静脉血 5 mL,放入 EATD 管内。离心 10 min 后将血清分离并置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待测。标本收齐后统一复温,采用双夹心 ELISA 法检测血清所含的炎症性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 的水平。具体操作按试剂盒说明书进行。

2 结果

2.1 3 组血清 TNF- α 质量浓度的变化情况

急性胰腺炎患者发病后短时间内 TNF- α 质量浓度迅速上升,于入院后 24 h 内达到峰值。在入院后第 1 周,急性胰腺炎患者血清 TNF- α 质量浓度较对照组升高,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);与常规治疗组比较,血必净组血清 TNF- α 质量浓度在入院后第 3 天及第 1 周明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组血清 TNF- α 质量浓度动态变化($\bar{x} \pm s$)

pg/mL

组别	入院第 1 天	入院后第 3 天	入院后第 1 周	入院后第 2 周
对照组	6.72 ± 0.15	—	—	—
血必净组	$28.07 \pm 0.28^*$	$18.37 \pm 5.63^{* \#}$	$11.05 \pm 3.24^{* \#}$	7.40 ± 2.37
常规治疗组	$26.89 \pm 0.36^*$	$24.82 \pm 7.37^*$	$14.98 \pm 4.87^*$	7.43 ± 1.96

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与常规治疗组比较, # $P < 0.05$ 。

2.2 3 组血清 IL-1 β 质量浓度的变化情况

与对照组比较,急性胰腺炎患者血清 IL-1 β 质量浓度在入院第 1 天、入院后第 3 天显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血必净组入院后

第 3 天及第 1 周血清 IL-1 β 质量浓度较常规治疗组显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);在入院后第 2 周,急性胰腺炎患者血清 IL-1 β 质量浓度与对照组比较,差异无统计学意义。见表 2。

表 2 3 组血清 IL-1 β 质量浓度动态变化($\bar{x} \pm s$)

pg/mL

组别	入院第 1 天	入院后第 3 天	入院后第 1 周	入院后第 2 周
对照组	3.23 ± 0.26	—	—	—
血必净组	$9.06 \pm 0.68^*$	$5.42 \pm 2.22^{* \#}$	$4.68 \pm 1.08^{* \#}$	3.46 ± 1.52
常规治疗组	$9.69 \pm 0.72^*$	$8.15 \pm 2.81^*$	$6.56 \pm 2.14^*$	3.53 ± 1.35

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与常规治疗组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 3 组血清 IL-6 水平变化情况

急性胰腺炎患者血清 IL-6 水平在入院第

1 天快速升高,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);与常规治疗组相比,血必净组入院

后第3天 IL-6 的血清质量浓度显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。急性胰腺炎发病后第1、2周,患者血清 IL-6 水平快速降低,且在急性胰

腺炎发病第2周,患者血清 IL-6 质量浓度对照组比较差异无统计学意义。见表3。

表3 3组血清 IL-6 质量浓度动态变化($\bar{x} \pm s$)

组别	入院第1天	入院后第3天	入院后第1周	入院后第2周
对照组	28.92 ± 6.35	—	—	—
血必净组	162.23 ± 27.68*	118.28 ± 5.34*#	33.24 ± 5.16	26.87 ± 6.32
常规治疗组	156.42 ± 20.56*	139.31 ± 6.21*	35.87 ± 6.12	25.16 ± 7.08

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与常规治疗组比较, # $P < 0.05$ 。

3 讨论

在急性胰腺炎的病理生理过程中,瀑布式炎症反应产生了大量的炎症性介质,包括 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等。这些炎症性介质正反馈式地激活炎症细胞,促进和加重由急性胰腺炎诱发的全身性炎症反应综合征(SIRS)^[2]。如果 SIRS 进一步失控,将导致多器官功能障碍(MODS)及多器官衰竭(MOF)。

TNF- α 是重要的炎性介质,同时还是众多细胞因子的重要启动因子。在急性胰腺炎发生后, TNF- α 可以被诱导,其表达快速上调。而高质量浓度的 TNF- α 又可导致中性粒细胞向发生炎症的胰腺局部黏附、聚集,引起局部炎症的扩大,加速胰腺局部坏死并同时引起 SIRS。TNF- α 可以通过刺激其他血管活性物质的合成、增加血管内皮细胞的通透性及诱导其他炎症介质的表达,从而介导微循环障碍、恶化的病理过程^[3-4]。本研究中, TNF- α 水平在急性胰腺炎发作后短期内迅速升高,且与对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在急性胰腺炎发生的第1周内,急性胰腺炎患者血清 TNF- α 质量浓度持续处于高水平状态,这对局部胰腺组织及全身其他脏器的炎症反应产生严重的影响。与常规治疗组比较,血必净组血清 TNF- α 水平于入院后第3天、第1周显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究结果提示,血必净对急性胰腺炎患者 SIRS 有一定程度的缓解作用,其作用机制可能在于降低了炎症性细胞因子 TNF- α 的血液质量浓度,减轻 SIRS 的程度。

IL-1 β 是一种有多种生物学功能的细胞因子,对炎症反应具有重要的调节作用。急性胰腺炎发生时, IL-1 β 由胰腺内浸润的中性粒细胞和巨噬细胞产生,可直接刺激胰酶的产生,诱发其他促炎细胞因子的产生;还可促进白细胞在发生炎

症反应的胰腺局部聚集,并激活中性粒细胞,使之参与 SIRS、MODS 及 MOF 的发展。本研究中,急性胰腺炎发生后,患者血清 IL-1 β 质量浓度短期内快速升高,急性胰腺炎发病后1周内,急性胰腺炎患者血清 IL-1 β 质量浓度较对照组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与常规治疗组相比,血必净组 IL-1 β 质量浓度显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);所有急性胰腺炎患者血清 IL-1 β 质量浓度在入院后第1周内快速降低,至入院后第2周急性胰腺炎患者血清 IL-1 β 质量浓度与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

IL-6 是具有多种生物活性的细胞因子。生理状态下,低质量浓度的 IL-6 具有中枢免疫介导、神经修复和抗炎症反应的作用。在炎症状态下,血清 IL-6 质量浓度异常增高,激活补体及 C-反应蛋白的表达,产生细胞损害;还可诱导产生黏附因子,激活星形胶质细胞、血管内皮细胞,引起淋巴细胞活化,进一步导致炎症反应的加剧^[5]。本研究中,在急性胰腺炎发生第1、3天,急性胰腺炎患者血清 IL-6 质量浓度快速上升,明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。经过血必净联合常规治疗3d后,血必净组血清 IL-6 质量浓度显著降低,与常规治疗组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。至急性胰腺炎发生的第1、2周,所有急性胰腺炎患者血清 IL-6 质量浓度快速降低,组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究结果提示,血必净通过降低急性胰腺炎患者血清 IL-6 质量浓度来改善急性炎症反应程度,其降低血清 IL-6 质量浓度主要发生在病变早期。

血必净注射液是以血府逐瘀汤为基础精炼出的静脉制剂,主要成分为赤芍、川芎、丹参、红花、当归等,具有活血化瘀、清热凉血、溃散毒邪等功效。研究表明,本品具有对抗细菌、毒素,调节免

(下转第90面)

后残疾的重要因素之一。这些影响包括:抑制前列腺素及儿茶酚胺类物质的释放,降低血压;产生吗啡类似作用,使呼吸中枢受到一定程度的抑制;刺激机体释放大量氧自由基,导致或加重脑水肿的发生;具有细胞毒作用的 β -内啡肽可抑制神经传入及传出功能,导致缺陷神经元损伤^[7]。CPCR过程中患者的心肺脑缺血缺氧性损伤及缺血再灌注损伤已越来越受到重视,而内源性损伤因子如内源性阿片肽在危重病患者的病情进展过程中发挥着至关重要的作用。

纳洛酮为阿片受体拮抗药,可阻断 β -内啡肽对呼吸中枢的抑制,加快患者的自主呼吸恢复,减轻低氧血症,改善肺功能,预防肺水肿等严重并发症;还可使儿茶酚胺及前列腺素对心血管系统的作用得到显著恢复,加强肾上腺素的药物作用;同时,该药可使内源性阿片类物质的神经毒性对脑皮质的抑制作用得到逆转,从而恢复并保护脑功能,使脑部缺血缺氧区的血流量及氧流量得到改善,减轻脑水肿,加快意识恢复进程;另外,纳洛酮可通过其抗氧化作用,减少心肌抑制因子、血栓素A₂、白三烯等物质的合成与释放,并可抑制血小板聚集,降低发生弥散性血管内凝血(DIC)的风险^[8-10]。纳洛酮这些独特而广泛的生物活性促使其更好地发挥复苏脏器、阻止病理损害快速进展的作用。

(上接第 85 面)

疫,抑制炎症介质的释放,改善微循环,保护血管内皮细胞等作用,临床上主要用于治疗危重急症,如由感染引发的MODS,以及由细菌感染引起的脓毒症^[6-9]。本研究结果表明,在常规治疗的基础上加用血必净后,在急性胰腺炎发病早期,通过减少血清炎症性介质TNF- α 、IL-1 β 及IL-6的产生而减轻急性胰腺炎患者SIRS的程度,促进急性胰腺炎早期恢复。降低患者血清TNF- α 、IL-1 β 及IL-6的质量浓度可能是血必净治疗急性胰腺炎的作用机制之一。

参考文献

- [1] 徐克群,薛乐宁,龚燕芳,等.急性胰腺炎大鼠抵抗素、CRP、IL-1 β 和TNF- α 水平的变化[J].南京医科大学学报:自然科学版,2010,30(6):827.
- [2] 柯超.重症急性胰腺炎时大鼠血IL-1,IL-6,IL-8,TNF- α 水平及B淋巴细胞百分比的变化[J].医学新杂志,

参考文献

- [1] Gaieski D F, Abella B S, Goyal M. CPR and postarrest care: overview, documentation, and databases[J]. Chest, 2012, 141(4):1082.
- [2] 吴莹,张彩萍,孙淑君.纳洛酮早期应用于心肺脑复苏中的疗效观察[J].中国医师进修杂志,2009,32(10):64.
- [3] 顾彩锋,申捷,张峰,等.心肺脑复苏时联合应用肾上腺素和纳洛酮[J].中国临床医学,2011,18(4):487.
- [4] Wang Y, Gao L, Meng L. Small-dose naloxone combined with epinephrine improves the resuscitation of cardiopulmonary arrest[J]. Am J Emerg Med, 2008, 26(8):898.
- [5] 李培杰,张朋,田金徽,等.纳洛酮在心肺复苏中疗效的系统评价[J].中国急救医学杂志,2009,10(26):868.
- [6] Meyer L, Stubbs B, Fahrenbruch C, et al. Incidence, causes, and survival trends from cardiovascular-related sudden cardiac arrest in children and young adults 0 to 35 years of age: a 30-year review[J]. Circulation, 2012, 126(11):1363.
- [7] 林朱森,王雪飞,刘树元,等.纳洛酮对心搏骤停患者氧化应激反应及心肺复苏的影响研究[J].安徽医学,2011,32(3):295.
- [8] 刘晓亮,孙明莉,谷莉娜.心肺脑复苏时纳洛酮剂量对大鼠心、脑组织形态学影响的研究[J].中华急诊医学杂志,2006,15(12):1102.
- [9] Martins H S, Silva R V, Bugano D, et al. Should naloxone be prescribed in the ED management of patients with cardiac arrest A case report and review of literature[J]. Am J Emerg Med, 2008, 26(1):113. e5.
- [10] Saybolt M D, Alter S M, Dos Santos F, et al. Naloxone in cardiac arrest with suspected opioid overdoses[J]. Resuscitation, 2010, 81(1):42.

2009,19(2):87.

- [3] 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)[J].中华消化杂志,2004,24:190.
- [4] 庄岩,杨尹默,王维民,等.急性胰腺炎鼠白介素(IL)1 β /IL-18、肿瘤坏死因子- α 、IL-1 β 转化酶的表达[J].中华实验外科杂志,2005,22(1):71.
- [5] 齐洛生,杨宏富,孙荣青,等.影响重症急性胰腺炎预后的危险因素分析[J].中国危重病急救医学,2010,22(9):557.
- [6] 王嵩卿,曹书华,常文秀.血必净对多器官功能障碍综合征患者血浆蛋白C活性的影响[J].天津医科大学学报,2007,13(2):235.
- [7] 陈齐红,郑瑞强,林华,等.血必净注射液对急性呼吸窘迫综合征患者预后影响的前瞻性随机对照临床研究[J].中国危重病急救医学,2009,21(7):405.
- [8] 陈齐红,郑瑞强,林华,等.血必净注射液治疗脓毒性休克的前瞻性随机对照研究[J].中国中西医结合急救杂志,2007,14(6):364.
- [9] 蒋华,王醒,薛博瑜,等.血必净注射液治疗器官功能障碍综合征临床研究[J].河南中医学院学报,2008,23(5):46.