

· 临床研究 ·

异甘草酸镁对急性胰腺炎 NF- κ B 通路的影响 及对肝损伤的保护作用

易文轶, 刘正金

海南医学院第二附属医院消化内科, 海南海口 570311

摘要: **目的** 观察异甘草酸镁对急性胰腺炎(AP)转录调控核因子(NF)- κ B 通路的影响以及临床治疗作用,并探讨其对患者肝损伤的保护作用。**方法** 选取 2015 年 5 月至 2017 年 4 月住院治疗的 AP 患者 152 例,使用随机数字表法分为对照组和观察组,每组 76 例。ELISA 法检测肝功能指标[丙氨酸转氨酶(ALT)、天门氨酸氨基转移酶(AST)]和 NF- κ B 信号通路相关的炎性因子指标[P65、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)]。比较两组的临床疗效和不良反应发生率。**结果** 治疗前肝功能指标 ALT 和 AST 两组比较差异无统计学意义(P 均 >0.05);治疗 7 d 后两组 ALT 和 AST 水平均显著低于治疗前(P 均 <0.01),且治疗后观察组显著低于对照组(P 均 <0.01)。治疗前 P65、TNF- α 和 IL-6 水平两组比较差异无统计学意义(P 均 >0.05);治疗后两组 P65、TNF- α 和 IL-6 水平均显著低于治疗前(P 均 <0.01),且治疗后观察组显著低于对照组(P 均 <0.01)。观察组的临床治疗有效率为 90.8%,显著高于对照组的 73.7% ($P < 0.01$)。观察组不良反应发生率为 7.9%,对照组不良反应发生率为 6.6%,两组不良反应发生率相当($P > 0.05$)。**结论** 异甘草酸镁可减低 AP 患者的炎症反应,保护患者肝损伤,使用安全,可能是通过抑制 NF- κ B 信号通路而发挥作用。

关键词: 异甘草酸镁; 急性胰腺炎; 肝损伤; 炎性因子; 转录调控核因子- κ B

中图分类号: R 576 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)01-0063-03

Impact of magnesium isoglycyrrhizinate on NF-kappa B pathway and its protective effect on liver injury in acute pancreatitis

YI Wen-yi, LIU Zheng-jin

Department of Digestive Medicine, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570311, China

Abstract: Objective To observe the effect of magnesium isoglycyrrhizinate (ISO) on transcriptional regulation of nuclear factor kappa B (NF- κ B) and to explore its protective effect on liver injury in patients with acute pancreatitis (AP).

Methods A total of 152 AP patients hospitalized from May 2015 to April 2017 were selected and divided into control group and observation group by random digital table method ($n = 76$, each). Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) method was used to detect liver function index including alanine aminotransferase (ALT), aminotransferase (AST) and inflammatory factor related with NF-kappa B signaling pathway including P65, tumor necrosis factor - alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6). The clinical efficacy and the incidence of adverse reactions were compared between two groups.

Results Before treatment, there were no significant differences in the levels of ALT, AST, P65, TNF- α and IL-6 between two groups (all $P > 0.05$), however, they were significantly lower in observation group than those in control group after treatment (all $P < 0.01$). The effective rate in observation group was significantly higher than that in control group (90.8% vs 73.7%, $P < 0.01$). There was no significant difference in the rate of adverse reaction between two groups (7.9% vs 6.6%, $P > 0.05$). **Conclusion** Magnesium isoglycyrrhizinate can reduce the inflammatory reaction and protect liver injury for AP patients, possible by inhibiting NF- κ B pathway.

Key words: Magnesium isoglycyrrhizinate; Acute pancreatitis; Liver injury; Inflammatory factor; Transcriptional regulation of nuclear factor kappa B

急性胰腺炎(acute pancreatitis)发病机制复杂,病情进展迅速^[1],特别是进展至重症急性胰腺炎(se-

vere acute pancreatitis)阶段,体内大量炎性介质失控释放,会诱发多个胰外器官的损伤^[2],肝脏是人体代

谢最旺盛的器官之一,参与多种细胞因子的灭活与产生,是多种细胞因子的靶器官,因此,肝脏也是急性胰腺炎患者较早发生损伤的胰外器官^[3]。异甘草酸镁是以天然植物甘草中的甘草酸为底物合成的 18 α - 异构体甘草酸,药理研究显示异甘草酸镁具有抗炎、抗氧化、保护肝细胞膜等多种功能^[5]。王峰^[6]对大鼠急性胰腺炎的模型研究中显示异甘草酸镁可起到保护肝功能损害的作用。本研究观察异甘草酸镁对急性胰腺炎患者 NF- κ B 通路的影响及其临床治疗作用,并探讨其对患者肝损伤的保护作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2015 年 5 月至 2017 年 4 月我院住院治疗的急性胰腺炎患者 152 例,诊断参照中华医学会外科学分会胰腺外科学组 2014 年修订的《急性胰腺炎诊治指南》^[7]。排除标准:心、脑、肺、肝、肾脏器严重功能障碍者,病程 >48 h 者,并发脓肿或囊肿需手术或已手术患者,伴发病毒性、酒精性或自身免疫性肝病患者。使用随机数字表法分为对照组和观察组,每组 76 例。对照组男 45 例,女 31 例;年龄 19~65(39.2 \pm 8.3)岁;病程 7~40(20.5 \pm 4.3)h;轻症 42 例,重症 34 例。观察组男 47 例,女 29 例;年龄 21~66(39.5 \pm 7.9)岁;病程 8~41(20.8 \pm 4.6)h;轻症 43 例,重症 33 例。两组患者基线资料的比较差异无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 治疗方法 对照组给予禁食、持续胃肠减压、维持水电解质和酸碱平衡、防止继发感染、抑制胰酶分泌等常规治疗。观察组在与对照组相同的常规治疗基础上加用异甘草酸镁注射液(江苏正大天晴药业,国药准字 H20051942),0.1 g 以 10% 葡萄糖注射液 250 ml 稀释后静脉滴注,1 次/d,7 d 为 1 个疗程。

1.3 临床观察指标 采取两组患者空腹静脉血,分离血清,检测肝功能相关指标[丙氨酸转氨酶(ALT)、天门氨酸氨基转移酶(AST)]和转录调控因

子(NF)- κ B 信号通路相关的炎症因子指标[P65、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)]。使用 ELISA 法检测上述指标,检测试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司,交由检验科使用泰诺科贸有限公司生产 HF-220 全自动生化分析仪完成检测。

1.4 疗效评价 显效:7 d 内腹痛、腹胀、恶心、呕吐等临床症状,压痛、反跳痛等体征,淀粉酶等实验室指标恢复正常;有效:7 d 内上述指标显著改善;无效:上述指标无改善,甚至恶化。总有效率(%) = 显效率(%) + 有效率(%)。

1.5 统计学分析 应用 SPSS 16.0 软件处理数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用成组 t 检验和配对 t 检验;计数资料以频数(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组肝功能指标的变化 治疗前肝功能指标 ALT 和 AST 两组比较差异无统计学意义(P 均>0.05)。治疗 7 d 后两组 ALT 和 AST 水平均显著低于治疗前(P 均<0.01),且治疗后观察组显著低于对照组(P 均<0.01)。见表 1。

2.2 治疗前后两组炎症因子的比较 治疗前 P65、TNF- α 和 IL-6 等炎症因子两组比较差异无统计学意义(P 均>0.05)。治疗后两组 P65、TNF- α 和 IL-6 水平均显著低于治疗前(P 均<0.01),且治疗后观察组显著低于对照组(P 均<0.01)。见表 2。

2.3 两组临床疗效比较 观察组有效率为 90.8%,显著高于对照组的 73.7% ($\chi^2 = 7.611, P < 0.01$)。见表 3。

2.4 安全性评估 观察组心悸 2 例、头晕 2 例、呕吐 1 例、皮疹 1 例,不良反应发生率为 7.9% (6/76);对照组头痛 2 例、恶心 2 例、腹泻 1 例,不良反应发生率为 6.6% (5/76)。两组不良反应差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.098, P > 0.05$)。

表 1 治疗前后两组肝功能指标的比较 ($n = 76, U/L, \bar{x} \pm s$)

组别	ALT		AST	
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
对照组	132.16 \pm 31.23	91.35 \pm 21.62 [▲]	122.43 \pm 29.53	85.26 \pm 18.29 [▲]
观察组	131.48 \pm 31.92	57.47 \pm 16.74 ^{*▲}	123.21 \pm 28.68	54.47 \pm 14.65 ^{*▲}

注:与对照组比较,* $P < 0.01$;与治疗前比较,▲ $P < 0.01$ 。

表 2 治疗前后两组 P65、TNF- α 和 IL-6 的比较 ($n = 76, \mu\text{g/ml}, \bar{x} \pm s$)

组别	P65		IL-6		TNF- α	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41.33 \pm 6.52	29.52 \pm 5.07 [▲]	63.15 \pm 13.28	51.44 \pm 12.15 [▲]	61.74 \pm 11.75	48.43 \pm 8.27 [▲]
观察组	41.27 \pm 6.47	21.17 \pm 4.21 ^{*▲}	63.31 \pm 13.30	36.15 \pm 8.22 ^{*▲}	62.67 \pm 11.63	36.42 \pm 7.26 ^{*▲}

注:与对照组比较,* $P < 0.01$;与治疗前比较,▲ $P < 0.01$ 。

表 3 两组临床疗效的比较 (例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效[例(%)]
对照组	76	24	32	20	56(73.7)
观察组	76	38	31	7	69(90.8)*
χ^2 值					7.611
P 值					<0.01

注:与对照组比较,* $P < 0.01$ 。

3 讨论

急性胰腺炎常并发肝、肾、肠道等胰外器官损伤,其中肝损伤常见,88.9%的急性胰腺炎患者会并发肝损伤。目前研究认为多种炎症因子相互影响、共同作用是急性胰腺炎发生、发展的主要原因,这种炎症综合征同时也是胰外器官以及多器官功能障碍的主要诱因^[8]。异甘草酸镁是第四代甘草酸制剂,可保护肝细胞膜、降低氧自由基和脂质过氧化对肝细胞的损害,是临床常用的保肝药物^[9],赵建等^[10]的研究观察到异甘草酸镁对重症胰腺炎大鼠肝损伤具有一定的治疗和保护作用。ALT 和 AST 是评价肝损伤的常用临床指标,本研究显示观察组治疗后 ALT 和 AST 显著低于对照组,说明异甘草酸镁可以保护胰腺炎患者的肝功能。

急性胰腺炎时大量炎症因子的激活也是胰外器官损伤的重要机制之一,炎性递质的产生受到 NF- κ B 的调控,P65 是 NF- κ B 的关键性核心蛋白,其在急性胰腺炎的炎症始发作用已在多数研究中得到证实^[11],TNF- α 和 IL-6 是体内经典的致炎因子,也是受到 NF- κ B 调控的下游分子^[12]。本研究的观察显示,治疗后观察组 P65、TNF- α 和 IL-6 水平均显著低于对照组,说明异甘草酸镁可抑制 NF- κ B 的活性,从而降低 TNF- α 和 IL-6 炎症抑制因子的表达,这可能是其发挥肝保护作用的主要机制^[13]。随后的临床疗效分析也显示观察组显著优于对照组。陈胜全等^[14]的研究也观察到异甘草酸镁可以显著提高急性胰腺炎的临床疗效。药物的安全性是影响用药的关键,本研究显示观察组不良反应发生率与对照组相当,只表现为一些可控的心悸、头晕、呕吐、皮疹等临床症状,说明异甘草酸镁治疗急性胰腺炎是安全的。

综上所述,本研究显示,异甘草酸镁可减低急性胰腺炎患者炎症反应,保护患者肝损伤,使用安全,可能是通过抑制 NF- κ B 信号通路而发挥作用。

参考文献

- [1] Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis[J]. Can J Surg, 2016, 59(2): 128-140.
- [2] 徐毅晖, 陈昱, 崔淑兰, 等. 促炎和抗炎因子在急性胰腺炎发病机制中的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(18): 1912-1918.
- [3] Chen T, Ye X, Huang Z, et al. Fgl2 prothrombinase is involved in severe acute pancreatitis-associated liver injury[J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(116): 1225-1229.
- [4] Bruno MJ, Dutch Pancreatitis Study Group. Improving the Outcome of Acute Pancreatitis[J]. Dig Dis, 2016, 34(5): 540-545.
- [5] 金雯彦, 于锋. 异甘草酸镁防治药物性肝损伤的药理及临床研究进展[J]. 药学进展, 2013, 37(4): 161-166.
- [6] 王峰. 异甘草酸镁在大鼠胰腺炎肝损伤治疗中的作用[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(2): 180-182.
- [7] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014)[J]. 中华外科杂志, 2015, 53(1): 50-53.
- [8] 徐彦哲, 丁佑铭, 汪斌, 等. 急性胰腺炎肝损伤的研究进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(4): 284-288.
- [9] Xu Q, Wang J, Chen F, et al. Protective role of magnesium isoglycyrrhizinate in non-alcoholic fatty liver disease and the associated molecular mechanisms[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(1): 275-282.
- [10] 赵建, 刘红辉, 谭波宇. 异甘草酸镁对重症急性胰腺炎肝损伤治疗作用的实验研究[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(11): 147-149.
- [11] 颜琼, 邓明明. 核因子- κ B 在重症急性胰腺炎肝损伤中的作用[J]. 广东医学, 2014, 35(4): 614-616.
- [12] Kim MJ, Bae GS, Jo IJ, et al. Loganin protects against pancreatitis by inhibiting NF- κ B activation[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 765: 541-550.
- [13] Tang GH, Yang HY, Zhang JC, et al. Magnesium isoglycyrrhizinate inhibits inflammatory response through STAT₃ pathway to protect remnant liver function[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(43): 12370-12380.
- [14] 陈胜全, 杨全德, 王绪山, 等. 异甘草酸镁治疗急性胰腺炎的临床研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(28): 3985-3987.

收稿日期: 2017-06-30 修回日期: 2017-08-20 编辑: 王国品