

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.05.08

吡格列酮对重症急性胰腺炎血清核因子- κ B 的影响 以及临床疗效研究

徐宝琪, 李伊倩, 陈渠发

(东莞市第三人民医院 消化内科, 广东 东莞 523320)

摘要:[目的]观察吡格列酮对重症急性胰腺炎患者基因转录调控核因子- κ B(NF- κ B)信号通路以及炎症反应的影响,并评价了其临床疗效。[方法]收集 2012 年 7 月~2016 年 10 月我院住院治疗的重症急性胰腺炎患者 94 例,使用信封法把所有患者分为对照组和观察组,每组 47 例。P65、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)使用 ELISA 法检测。[结果]治疗前 2 组 P65、TNF- α 和 IL-6 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组 P65、TNF- α 和 IL-6 均显著低于对照组($P<0.01$)。观察组的肠功能恢复时间、淀粉酶恢复时间、住院时间分别为(3.48 \pm 0.86)d、(6.05 \pm 1.53)d 和(13.46 \pm 2.43)d,均显著低于对照组的(5.68 \pm 1.73)d、(9.37 \pm 2.04)d 和(19.49 \pm 4.15)d($P<0.05$)。观察组临床治疗有效率为 89.4%(42/47)显著高于对照组的 70.2%(33/47)。观察组并发症发生率为 12.8%(6/47),显著低于对照组的 31.9%(15/47)($P<0.05$)。观察组死亡率为 8.5%(4/47),显著低于对照组的 19.1%(9/47)($P<0.05$)。[结论]吡格列酮可以抑制重症急性胰腺炎 NF- κ B 信号通路,减低患者炎症反应,临床疗效显著。

关键词:吡格列酮;重症急性胰腺炎;基因转录调控核因子- κ B;炎症反应

中图分类号:R576

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2017)05-0353-03

The effect of pioglitazone on nuclear factor kappa B in patients with severe acute pancreatitis and its clinical efficacy

XU Bao-qi, LI Yi-qian, CHEN Qu-fa

(Department of Digestive Medicine, the third People's Hospital of Dongguan, Guangdong 523320, China)

Corresponding author: XU Bao-qi, E-mail: 13480400695@163.com

Abstract:[Objective]To detect the effect of pioglitazone on nuclear factor kappa B(NF- κ B)in patients with severe acute pancreatitis and explore its clinical efficacy. [Methods]A total of 94 patients with severe acute pancreatitis who were hospitalized from July 2012 to October 2016 were enrolled in this study. All patients were divided into control group($n=47$)and observation group($n=47$)by envelope method. The expression of inflammatory factors(P65, TNF- α and IL6)of the pancreas was detected by ELISA. [Results] There was no significant difference in P65, TNF- α and IL-6 between the two groups before treatment($P>0.05$). After treatment, P65, IL-6, and TNF- α expression were significantly lower in observation group than those in control group($P<0.01$). The recovery time of intestinal function, amylase recovery time and hospitalization time of the observation group were 3.48 \pm 0.86 d, 6.05 \pm 1.53 d, and 13.46 \pm 2.43 d, which were significantly lower than those of the control group(5.68 \pm 1.73 d, 9.37 \pm 2.04 d, and 19.49 \pm 4.15 d ($P<0.05$). The effective rate of clinical treatment in observation group was 89.4%(42/47), which was significantly higher than that of 70.2%(33/47)in control group($P<0.05$). The incidence of complication in the observation group was 12.8%(6/47), which was significantly lower than that of 31.9%(15/47)in control group($P<0.05$). The mortality rate in the observation group was 8.5%(4/47), which was significantly lower than that of 19.1%(9/47)in control group($P<0.05$). [Conclusion]Pioglitazone can inhibit

收稿日期:2016-12-20

作者简介:徐宝琪,女,本科,主治医师,研究方向:消化系统疾病治疗

通讯作者:徐宝琪,E-mail:13480400695@163.com

NF-κB signaling pathway in severe acute pancreatitis patients to reduce inflammation, with significantly clinical efficacy.

Key words: Pioglitazone; severe acute pancreatitis; NF-κ B; inflammation

急性胰腺炎(Acute Pancreatitis, AP)是一种严重的炎症性疾病,约20%演变成重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP),显著增加了患者的死亡率^[1]。急性胰腺炎时胰腺腺泡细胞死亡通过坏死和凋亡,凋亡是一种程序性细胞死亡过程,没有一般的炎症反应,而坏死是一种过早的细胞死亡,会导致多种炎症因子的释放,急性胰腺炎的严重程度与胰腺腺泡细胞坏死程度直接相关,大量炎症因子的级联释放也是重症急性胰腺炎的主要原因之一^[2]。近期的研究显示过氧化物酶体增殖物激活受体(Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ, PPAR-γ)在不同器官的炎症反应中起调节作用^[3],在急性胰腺炎时可以将坏死转化成细胞凋亡死亡。吡格列酮作为一种γPPAR-激动剂,大鼠的AP模型研究显示吡格列酮可以显著抑制炎症反应^[4]。本研究观察了吡格列酮对重症急性胰腺炎患者基因转录调控核因子-κB(NF-κB)信号通路以及炎症反应的影响,并评价了其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2012年7月~2016年10月我院住院治疗的重症急性胰腺炎患者94例,重症急性胰腺炎诊断参照《中国急性胰腺炎诊治指南(2014)》^[5]。排除对象:病程>48 h者,并发脓肿或囊肿需要手术或已手术患者,既往有膀胱癌病史的患者或存在不明原因的肉眼血尿的患者,伴发其它恶性肿瘤患者。使用信封法把所有患者分为对照组和观察组,每组47例。对照组男26例,女21例,年龄20~69岁,平均(43.6±10.2)岁,病程9~40 h,平均(22.5±5.4)h,Ranson评分(4.46±1.37)分,APACHE II评分(10.72±2.43)分;观察组男25例,女22例,年龄22~68岁,平均(43.4±9.8)岁,病程10~42 h,平均(22.8±5.5)h,Ranson评分(4.51±1.34)分,APACHE II评分(10.69±2.38)分。2组患者在性

别、年龄、病程、Ranson评分、APACHE II评分方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究的所有操作符合人体试验委员会制订的伦理学标准,全部患者均签有知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组:患者入院后给予重症监护、禁食,持续胃肠减压,维持水电解质、酸碱平衡,抑制胰酶分泌,防止继发感染等常规治疗。观察组:在对照组基础上加用吡格列酮(生产批号:YBH05072008,30 mg),30 mg/次,1次/d,连续用药7 d评定疗效。

1.3 观察指标

P65、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)使用ELISA法检测,检测试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司,抽取患者治疗前和疗程结束后外周静脉血4 ml,1 500 g离心10 min,取上清,交由检验科严格按照试剂盒说明书,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

参照《中国急性胰腺炎诊治指南(2014)》^[5]。显效:7 d内临床症状、体征、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。有效率(%)=显效率(%) + 有效率(%)。

1.5 统计学处理

应用SPSS 12.0统计软件处理数据,2组间均数采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步间两两比较采用SNK-q检验,计数资料使用χ²检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组治疗前、后炎性因子表达的比较

治疗前2组P65、TNF-α和IL-6差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组P65、TNF-α和IL-6均显著低于对照组($P<0.01$)。见表1。

表1 治疗前、后2组TNF-α、IL-6和IL-10的比较

μg/ml

组别	例数	P65		TNF-α		IL-6	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	39.15±7.82	26.57±6.11 ²⁾	57.14±14.23	38.62±7.51 ²⁾	44.28±10.13	31.75±5.06 ²⁾
观察组	47	39.27±7.91	15.48±3.26 ¹⁾³⁾	58.07±14.19	23.14±5.12 ¹⁾³⁾	44.32±10.21	19.46±4.63 ¹⁾³⁾

与对照组比较,¹⁾ $P<0.01$;与同组治疗前比较,²⁾ $P<0.05$,³⁾ $P<0.01$ 。

2.2 2组治疗后临床指标的变化

观察组的肠功能恢复时间、淀粉酶恢复时间、住院时间分别为(3.48±0.86)d、(6.05±1.53)d和(13.46±2.43)d,均显著低于对照组的(5.68±1.73)d、(9.37±2.04)d和(19.49±4.15)d($P<0.05$)。见表2。

表2 2组治疗7d后临床指标的比较 d

组别	例数	肠功能恢复时间	淀粉酶恢复正常时间	住院时间
对照组	47	5.68±1.73	9.37±2.04	19.49±4.15
观察组	47	3.48±0.86 ¹⁾	6.05±1.53 ¹⁾	13.46±2.43 ¹⁾

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.3 2组临床疗效、并发症和死亡率的比较

对照组显效12例,有效21例,有效率为70.2%(33/47),观察组显效20例,有效22例,有效率为89.4%(42/47),观察组临床疗效显著高于对照组($P<0.05$)。对照组腹腔脓肿2例、假性囊肿1例、休克4例、呼吸窘迫综合症4例、急性肾功能衰竭4例,并发症发生率为31.9%(15/47),观察组腹腔出血1例、休克1例、呼吸窘迫综合症2例、急性肾功能衰竭2例,并发症发生率为12.8%(6/47),观察组并发症发生率显著低于对照组($P<0.05$)。观察组死亡率为8.5%(4/47),显著低于对照组的19.1%(9/47)($P<0.05$)。见表3。

表3 2组临床疗效、并发症和死亡率的比较 例(%)

组别	例数	有效率	并发症发生率	死亡率
对照组	47	33(70.2)	15(31.9)	9(19.1)
观察组	47	42(89.4) ¹⁾	6(12.8) ¹⁾	4(8.5) ¹⁾

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

急性胰腺炎发生、发展机制尚未完全阐明,但大量研究已表明炎症反应的过度激活导致的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome)在急性胰腺炎进展到重症急性胰腺炎阶段起着关键性作用^[6],多种炎性递质基因的启动子和增强子中存在一个或多个KB序列,炎性递质的产生受到NF- κ B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证实^[7]。吡格列酮(Pioglitazone)高选择性的激动PPAR- γ ,PPAR- γ 与NF- κ B存在着交互的调节

作用^[8],本研究显示观察组P65水平显著低于对照组,说明了吡格列酮抑制了NF- κ B的活性,TNF- α 和IL-6是机体经典的炎症介质,也是NF- κ B的下游调控分子^[9],本研究也观察到了观察组TNF- α 和IL-6也相应的低于对照组,与徐萍等^[4]在大鼠模型上的观察结果相一致。

抑制NF- κ B后,胰腺细胞的死亡方式转变为凋亡性死亡,这可能是吡格列酮抑制炎症反应瀑布样激活的机制,研究显示TNF- α 和IL-6的水平高低与胰腺炎的严重程度相平行,本研究的观察显示观察组的肠功能恢复时间、淀粉酶恢复时间、住院时间均显著优于对照组,随后的临床疗效分析也显示了观察组的临床治疗有效率也显著高于对照组,并且其并发症的发生率和死亡率均显著低于对照组,说明了吡格列酮治疗重症急性胰腺炎是一种有效的方法,可以显著改善患者的预后。

总之,本研究显示吡格列酮可以抑制重症急性胰腺炎NF- κ B信号通路,减低患者炎症反应,临床疗效显著。

参考文献

- [1] Sah R P, Dawra R K, Saluja A K. New insights into the pathogenesis of pancreatitis[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2013, 29:523-530.
- [2] Xu P, Lou X L, Chen C. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation on apoptosis in rats with acute pancreatitis[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58: 3516-3523.
- [3] Xu P, Lou X L, Chen C. Apoptotic Mechanisms of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Activation in Acinar Cells During Acute Pancreatitis[J]. Pancreas, 2016, 45:179-186.
- [4] 徐萍,李清华,王静,等. 吡格列酮对重症急性胰腺炎血清细胞因子和组织病理学评分的影响[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2010, 4(9):76-80.
- [5] 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]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(1):4-7.
- [6] 邹云良,黎德庆,陈建良. L-谷氨酰胺呱仑酸钠治疗重症急性胰腺炎的临床疗效研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(3):199-201.
- [7] 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.
- [8] Li G, Wu X, Yang L, et al. TLR4-mediated NF- κ B signaling pathway mediates HMGB1-induced pancreatic injury in mice with severe acute pancreatitis[J]. Int J Mol Med, 2016, 37:99-107.
- [9] Kim M J, Bae G S, Jo I J, et al. Loganin protects against pancreatitis by inhibiting NF- κ B activation[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 765:541-550.