

吡格列酮对急性胰腺炎肝损伤的保护作用研究

广东省大埔县人民医院 黄海兵* 钟谊堂 廖永生, 广东 514299

摘要 目的:探讨吡格列酮对急性胰腺炎(AP)患者肝损伤的保护作用及其机制。方法:选取 AP 患者 144 例,使用数字表法随机分为观察组和对照组,每组 72 例。速率法检测血丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST),ELISA 法检测外周血炎症因子:肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)。结果:治疗前 2 组血 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 水平以及 ALT 和 AST 等肝功能指标差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),治疗后观察组 TNF- α 和 IL-6 水平及 ALT 和 AST 均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),观察组血 IL-10 显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗前 2 组空腹血糖差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组的空腹血糖显著低于对照组($P < 0.05$)。对照组不良反应发生率为 5.6%(4/72),观察组不良反应发生率为 6.9%(5/72),2 组比较无统计学差异($P > 0.05$)。结论:吡格列酮可以升高 AP 患者血 IL-10 表达,抑制炎症反应,发挥肝损伤保护作用,临床使用安全。

关键词 吡格列酮;急性胰腺炎;IL-10 因子;肝损伤

中图分类号 R657.5⁺1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180119

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病情进展迅速,体内大量炎性介质失控释放,导致机体高炎症状态诱发多个胰外器官损伤^[1],肝脏参与多种炎症因子的产生与灭活,同时也是炎症因子作用的靶器官,因此肝脏是 AP 患者常见的胰外损伤器官^[2]。吡格列酮是一种过氧化物酶体增殖物激活受体(Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ , PPAR- γ)激动剂,在 AP 模型鼠中吡格列酮可以通过将细胞坏死改变为细胞凋亡,发挥炎症抑制作用^[3],并且可以显著降低炎症损伤的组织病理学评分^[4]。本研究探讨吡格列酮对 AP 患者肝损伤的保护作用。

资料与方法

一般资料 选取 2015 年 9 月~2017 年 4 月广东省大埔县人民医院收治的 AP 患者 144 例,纳入标准:符合《急性胰腺炎诊治指南(2014 年)》诊断标准^[5]。排除标准:心、脑、肺、肾脏严重功能障碍者,急性梗阻胆源性胰腺炎,伴发病毒性、酒精性或自身免疫性肝炎,病程 >48h 者,严重并发症需要手术治疗者。使用数字表法将 144 例患者随机分为观察组和对照组,每组 72 例。对照组(男 39,女 33),年龄 19~69 岁,平均(41.57±8.26)岁,病程 6~38 h,平均(19.5±4.1)h,轻症 AP 41 例、重症 AP 31 例;观察组(37,女 35),年龄 18~68 岁,平均(41.5±8.2)岁,病程 7~38 h,平均(19.5±4.2)h,轻症 AP 42 例、重症 AP 30 例。2 组患者在性别、年龄、病程、病情等方面具有可比性,差异无统计学意义(P

>0.05)。

治疗方法 对照组给予补液维持循环的稳定和水电解质、酸碱平衡,防止继发感染,禁食和胃肠减压抑制胰酶分泌、解痉止痛等常规治疗。观察组在对照组基础上加用吡格列酮(江苏德源药业有限公司,国药准字 H20110047,15 mg),30 mg/次,1 次/d,7 d 为 1 个疗程,疗程结束后评价相关临床指标。

临床指标的检测 患者入院时和 7 d 疗程结束后抽取静脉血 5 mL。丙氨酸转氨酶(ALT)和天门冬氨酸转氨酶(AST)使用速率法检测,TNF- α 、IL-6 和 IL-10 使用 ELISA 法检测,空腹血糖使用氧化酶法检测,检测试剂盒购自上海普欣生物技术有限公司,使用南京舒普思达医疗设备有限公司生产的 PUZS-300 全自动生化分析仪完成检测。

统计学处理 应用 SPSS 16.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以百分数表示,使用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

炎性因子 治疗前 2 组血 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组血 TNF- α 和 IL-6 均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),而血 IL-10 显著高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

肝功能指标 治疗前 2 组血 ALT 和 AST 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后观察组的血 ALT 和 AST 均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 2。

血糖水平 治疗前 2 组空腹血糖差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组的空腹血糖显著低于对照组($P < 0.05$),见表 3。

* 通信作者:黄海兵, E-mail:42776352@qq.com

表 1 2 组 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 水平比较($\mu\text{g/mL}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	TNF- α		IL-6		IL-10	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	72	68.5 $\pm$ 16.2	52.1 $\pm$ 11.7	59.8 $\pm$ 12.4	45.4 $\pm$ 9.3	10.3 $\pm$ 2.7	15.2 $\pm$ 3.2
观察组	72	69.1 $\pm$ 16.3	34.6 $\pm$ 8.2 *	58.5 $\pm$ 12.4	32.5 $\pm$ 6.2 *	10.4 $\pm$ 2.8	21.6 $\pm$ 4.3 *

注:与对照组治疗后比较, * $P < 0.05$ 表 2 2 组 ALT 和 AST 水平比较 (U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	ALT		AST	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	72	143.3 $\pm$ 28.6	101.2 $\pm$ 19.6	133.8 $\pm$ 25.2	92.5 $\pm$ 18.4
观察组	72	142.8 $\pm$ 28.8	68.3 $\pm$ 15.2 *	132.7 $\pm$ 25.2	63.2 $\pm$ 11.9 *

注:与对照组治疗后比较, * $P < 0.05$ 表 3 2 组空腹血糖的比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	空腹血糖	
		治疗前	治疗后
对照组	72	18.3 $\pm$ 3.5	10.8 $\pm$ 2.1
观察组	72	18.4 $\pm$ 3.5	7.5 $\pm$ 1.7 *

注:与对照组治疗后比较, * $P < 0.05$

不良反应 对照组头痛 3 例、恶心 1 例,不良反应发生率为 5.6% (4/72), 观察组头痛 1 例、头晕 1 例、恶心 1 例、呕吐 1 例、腹部不适 1 例,不良反应发生率为 6.9% (5/72), 2 组比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。

讨 论

AP 时炎症因子的激活是胰外器官损伤的重要机制之一, TNF- α 和 IL-6 是体内经典的致炎因子, 与 AP 的病情密切相关^[6,7], Wan 等^[8] 在大鼠 AP 模型中观察到吡格列酮可以阻止 AP 的炎症级联式反应, 本研究也观察到了吡格列酮可以显著降低 AP 患者血 TNF- α 和 IL-6 的表达。IL-10 是一个免疫抑制因子, 可以调节机体炎症因子的释放和激活, TNF- α 和 IL-6 均为其下游靶分子, 已有研究显示 IL-10 基因的异常决定了 AP 患者的炎症反应程度^[9], 本研究显示吡格列酮可以显著升高 AP 患者血 IL-10 的表达, 进一步抑制下游 TNF- α 和 IL-6 的表达^[10]。本研究显示治疗后观察组血 ALT 和 AST 显著低于对照组, 说明吡格列酮可以保护 AP 患者的肝功能损伤, 对于炎症的抑制可能是吡格列酮发挥肝保护作用的主要机制。AP 时胰腺细胞的破坏

会导致患者血糖的升高, 吡格列酮属胰岛素增敏剂, 可增加依赖胰岛素的葡萄糖的处理, 并减少肝糖的输出。本研究中观察 3 组血糖显著低于对照组, 说明吡格列酮对于患者血糖代谢紊乱的调节作用也有利于各脏器功能的恢复。本研究显示观察组不良反应发生率与对照组无显著性差异, 说明了吡格列酮治疗 AP 是安全的。

参 考 文 献

- Deng LH, Hu C, Cai WH, et al. Plasma cytokines can help to identify the development of severe acute pancreatitis on admission [J]. Medicine, 2017, 96(28): e7312-7322.
- Stigliano S, Sternby H, de Madaria E, et al. Early management of acute pancreatitis: A review of the best evidence [J]. Dig Liver Dis, 2017, 49(6): 585-594.
- Xu P, Lou XL, Chen C, et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation on apoptosis in rats with acute pancreatitis [J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(12): 3516-3523.
- 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, 2010, 4(9): 76-80.
- 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.
- 陈舜杰, 蒋更如. 重症急性胰腺炎肾脏损害的发生机制 [J]. 内科急危重症杂志, 2011, 17(2): 72-73.
- Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, et al. Pathogenic mechanisms of pancreatitis [J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2017, 8(1): 10-25.
- Wan H, Yuan Y, Liu J, et al. Pioglitazone, a PPAR- γ activator, attenuates the severity of cerulein-induced acute pancreatitis by modulating early growth response-1 transcription factor [J]. Transl Res, 2012, 160(2): 153-161.
- 张心武, 袁庆功, 吴涛, 等. 重症胰腺炎大鼠血清和胰腺组织 Ang-II、TNF- α 、IL-10 水平的变化 [J]. 内科急危重症杂志, 2014, 20(6): 407-409.
- Shen Y, Deng X, Xu N, et al. Relationship between the degree of severe acute pancreatitis and patient immunity [J]. Surg Today, 2015, 45(8): 1009-1017.

(2017-07-03 收稿 2017-10-12 修回)