

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.19.011

大黄对重症急性胰腺炎患者血清高迁移率族蛋白 B1 影响的临床研究*

彭艳¹, 王学虎², 余应喜¹, 刘琼^{1△}

(重庆医科大学附属第一医院:1.重症医学科;2.血管外科,重庆 400016)

[摘要] **目的** 观察大黄灌肠对重症急性胰腺炎(SAP)患者血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)的影响。**方法** 选取 2014 年 10 月至 2016 年 10 月该院收集 SAP 患者 60 例,分为观察组和对照组,各 30 例,对照组给予常规治疗,观察组加用大黄治疗,分别在入院后第 1、3、5 天动态监测患者血清 HMGB1 水平,对患者进行急性生理功能和慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分,观察患者胃肠功能恢复时间、连续性肾脏替代疗法(CRRT)治疗时间。**结果** 入院第 1 天,两组患者血清 HMGB1 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);第 5 天观察组患者血清 HMGB1 水平较第 1 天明显降低,且低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组第 3 天与第 1 天血清 HMGB1 水平的差值与第 3 天 APACHE II 评分呈明显负相关($r=-0.604, P<0.05$)。观察组腹痛、腹胀缓解时间,排气、排便时间及 CRRT 治疗时间均较对照组短,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 大黄可能通过有效抑制晚期炎症因子 HMGB1 的表达,改善 SAP 患者的症状和转归。

[关键词] 大黄;重症急性胰腺炎;高迁移率族蛋白 B1

[中图法分类号] R459.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)19-2628-03

Clinical study on influence of *Rheum officinale* on serum high mobility group protein B1 in patients with severe acute pancreatitis*

Peng Yan¹, Wang Xuehu², Yu Yingxi¹, Liu Qiong^{1△}

(1. Intensive Care Unit; 2. Department of Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of rhubarb enema on serum level of high mobility group protein B1 (HMGB1) in patients with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** A total of 60 cases of patients with SAP in our hospital were collected from October 2014 to October 2016, and were randomly divided into the observation group and control group (30 cases in each group). Serum levels of HMGB1 were dynamically detected on the 1st, 3rd and 5th day after admission. The acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) was conducted. The recovery time of gastrointestinal function and time for continuous renal replacement therapy (CRRT) were observed. **Results** On the 1st day after admission, no statistically significant difference was found in serum level of HMGB1 between the two groups ($P>0.05$). The serum level of HMGB1 in the observation group was obviously decreased on the 5th day after admission, which was lower than that in the control group, there was statistically significant difference ($P<0.05$). In the observation group, the value of difference between serum level of HMGB1 on the 1st day after admission and that on the 3rd day after admission was significantly negatively related with the APACHE II score on the 3rd day after admission ($r=-0.604, P<0.05$). In the observation group, the remission time of abdominal pain and abdominal distension, first time of exhaust and defecation and time for CRRT were significantly shorter than those in the control group, there were statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** Rhubarb could improve symptoms and prognosis of patients with SAP through effectively inhibit the expression of HMGB1.

[Key words] *Rheum officinale*; severe acute pancreatitis; high mobility group protein B1

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)时,因涉及全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF),故有较高发的病死率。而炎症介质的级联效应是造成轻症胰腺炎发展成 SIRS 和 MOF 的主要原因^[1]。因此,抑制炎症反应的研究成为热门之一,某些抗炎化合物尤其是中药对 SAP 的良好疗效在临床上得到验证,其中大黄有广泛的药理作用且易于提取,在 SAP 的治疗中受到广泛关注。其作用机制不断被报道,但均限于早期炎症因子^[2]。近年来研究结果显示,高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)作为一种新颖的晚期促炎性细胞因子,可能参与 SAP 的病理过

程,并在 SAP 的发病机制中发挥关键作用^[3]。本研究旨在探讨大黄对 HMGB1 水平的影响,分析大黄在重症胰腺炎的临床治疗中可能的新的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2013 年中国急性胰腺炎诊治指南作为诊断标准^[4], SAP:符合急性胰腺炎(AP)诊断标准,并伴有持续性(>48 h)脏器功能障碍(单器官或多器官),改良 Marshall 评分大于 2 分。AP 诊断标准:临床上符合以下 3 项特征中的 2 项:(1)与 AP 符合的腹痛(急性、突发、持续、剧烈的上腹部疼痛,常向背部放射);(2)血清淀粉酶和(或)脂肪酶活性至少高于正常上限值的 3 倍;(3)增强 CT/磁共振成像(MRI)或腹部

* 基金项目:重庆市卫生与计划生育委员会委基金项目(ZY20150247)。 作者简介:彭艳(1975—),主治医师,硕士,主要从事重症胰腺炎方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: liuqiong1996@126.com。

超声呈 AP 影像学改变。SAP 患者均于发病后 24 h 内入院。收集 2014 年 10 月至 2016 年 10 月本院收治的 SAP 患者 60 例,用随机数字法将其分为大黄治疗组(观察组)与常规治疗组(对照组),各 30 例。本研究通过本院伦理委员会审批,患者知情同意后进行。两组患者性别、年龄、急性生理功能和慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、改良 Marshal 评分等基本资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组入院基本资料比较($n=30$)

组别	性别 (男/女, n/n)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	APACHE II 评分 ($\bar{x}\pm s$,分)	改良 Marshal 评分 ($\bar{x}\pm s$,分)
观察组	22/8	55.0 \pm 14.6	21.6 \pm 4.7	4.5 \pm 0.3
对照组	21/9	53.0 \pm 13.4	20.8 \pm 3.2	4.4 \pm 0.5

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均按照 2013 年中国急性胰腺炎诊治指南进行治疗,在常规给予禁食、胃肠减压、液体复苏、抑酸、生长抑素、抗菌药物,以及纠正水、电解质、酸碱平衡基础上,观察组加用生大黄 3 g/kg,水 200 mL 煎煮 15 min,自然冷却至 38~39 °C,过滤去渣取汁,高位保留灌肠 15 min 以上,每天 2 次。对照组采用 38~39 °C 肥皂水 200 mL,高位保留灌肠 15 min 以上,每天 2 次。两组均在肠蠕动恢复、大便通畅后停用。观察胃肠功能恢复时间(腹痛、腹胀缓解时间和排气、排便时间)与连续性肾脏替代疗法(CRRT)治疗时间。

1.2.2 标本的采集与处理 所有患者于入院第 1、3、5 天空腹抽取静脉血 3 mL,肝素抗凝,离心后取血清冷冻于 -80 °C 冰箱保存备用,采用 Infinite M200 系列酶联免疫检测仪,酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 HMGB1 水平。

1.3 统计学处理 所有数据使用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非双变量正态分布资料相关分析采用 Spearman 秩相关分析;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 HMGB1 水平比较 入院后第 1 天两组血清 HMGB1 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组血清 HMGB1 水平均在第 3 天达到高峰,分别为(8.27 \pm 3.31)、(12.54 \pm 5.86) μ g/L,与第 1 天比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);第 5 天两组 HMGB1 水平与第 1 天比较均下降,差异均有统计学意义($P<0.05$);且两组第 3 天和第 5 天 HMGB1 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组不同时间 HMGB1 水平比较($n=30, \bar{x}\pm s, \mu$ g/L)

组别	第 1 天	第 3 天	第 5 天
观察组	4.56 \pm 1.35	8.27 \pm 3.31*#	1.20 \pm 0.12*#
对照组	4.78 \pm 0.32	12.54 \pm 5.86#	3.93 \pm 1.44#

*: $P<0.05$,与对照组比较;#: $P<0.05$,与同组治疗第 1 天比较

2.2 血清 HMGB1 水平与 APACHE II 评分相关性分析 观察组第 3 天与第 1 天血清 HMGB1 水平差值与第 3 天 APACHE II 评分呈明显负相关($r=-0.604, P<0.05$)。

2.3 两组胃肠功能恢复时间及 CRRT 治疗时间比较 观察组腹痛、腹胀缓解时间,排气、排便时间及 CRRT 治疗时间均

短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组胃肠功能恢复时间及 CRRT 治疗时间比较($n=30, \bar{x}\pm s, h$)

组别	腹痛、腹胀缓解	排气、排便	CRRT 时间
观察组	4.28 \pm 1.24*	2.13 \pm 0.25*	40.25 \pm 16.26*
对照组	7.76 \pm 2.35	4.43 \pm 1.56	62.37 \pm 28.54

*: $P<0.05$,与对照组比较

3 讨论

SAP 患者因胰腺出血坏死,常继发感染、休克、MOF 等多种并发症,病死率高达 36%~50%,如后期合并感染则病死率更高^[5]。而早期器官功能衰竭始于 SIRS^[6],随后增加并发生持续性器官功能衰竭^[7]。因此,SAP 治疗方法除禁食、胃肠减压,运用抑制胰酶分泌剂及应用抗菌药物外,抑制炎症反应,降低炎症介质的级联效应,以及降低过高的炎症细胞因子水平,也越来越受到国内外广大学者的重视。

HMGB1 是一种新颖的促炎症细胞因子^[8],随着其晚期促炎作用的发现, HMGB1 成为近年来危重医学研究的热点之一。现已证实,SAP 时 HMGB1 作为晚期炎症因子^[9],通过诱导肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 和黏附因子等参与病程中瀑布样级联反应,对胰腺和胰外器官构成二次打击,诱发 SIRS,甚至导致多器官功能不全综合征(MODS)^[10]。本研究结果显示,两组患者血清 HMGB1 水平均在入院后第 3 天达到高峰,分别为(12.54 \pm 5.86)、(8.27 \pm 3.31) μ g/L,与第 1 天比较差异均有统计学意义($P<0.05$);并且观察组第 3 天与第 1 天血清 HMGB1 水平差值与第 3 天 APACHE II 评分呈明显负相关($r=-0.604, P<0.05$),即血清 HMGB1 水平下降幅度越大,APACHE II 评分越低。结果表明, HMGB1 水平与 SAP 的严重程度呈正相关。这与 Schiraldi 等^[11]研究报道一致,该研究发现 SAP 患者血清 HMGB1 水平在发病 72 h 明显升高,与健康对照组血清 HMGB1 水平相比较升高近 3 倍,并且与急性胰腺炎、MOF 和感染的严重程度呈正相关。近年来研究发现, HMGB1 可能通过自身毒性作用对 SIRS 的影响,以及对 SAP 肠黏膜屏障功能的影响参与 SAP 的病理过程,并在 SAP 的发病机制中发挥关键作用^[12]。

本研究结果显示,观察组患者腹痛、腹胀缓解时间和排气、排便时间均较对照组短,差异均有统计学意义($P<0.05$)。大黄有通下和化淤的功效,能通利肠道,抑制肠道内细菌移位,减少了肠源性内毒素的产生,下调炎症相关基因的表达从而减少体内炎症细胞因子的过度释放,达到保护胰腺的功效^[11]。其机制可以通过抑制核因子- κ B(NF- κ B)的活化,降低多种促炎症介质如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 和一氧化氮(NO)的产生与释放,从而直接或间接地减轻胰腺损伤。同时,可以终止 SAP 引起的 SIRS 全过程^[13]。但这些均是对 TNF- α 、IL-1 等炎症级联中的早期活化因子的作用,而对 HMGB1 晚期活化因子的作用国内外尚缺乏报道。本研究结果显示,观察组患者第 3 天和第 5 天血清 HMGB1 水平均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。此外,观察组 CRRT 治疗时间均较对照组短,差异有统计学意义($P<0.05$)。这说明大黄灌肠治疗后不仅降低早期炎症因子水平^[14],也能显著降低 SAP 患者晚期炎症因子 HMGB1 的水平,从而减轻炎症反应,减少 CRRT 治疗时间,进一步改善 SAP 的症状和转归,为 大 黄 对 重 症 胰 腺 炎 的 临

床治疗提供新的依据。

综上所述,晚期炎症因子 HMGB1 可以作为持续性器官衰竭的预测因子^[15],大黄通过调节 HMGB1 水平,减轻 SAP、SIRS 和 MOF,从而改善疾病的症状和转归。此外,限于本研究样本量仍偏少,尚需要大样本的研究证明大黄治疗胰腺炎的作用机制。

参考文献

- [1] 陈平,袁耀宗.急性胰腺炎的病因与分类[J].中华消化杂志,2013,33(11):727-729.
- [2] Lu X, Xiao W, Kang X, et al. The effect of Chinese herbal medicine on non-biliogenic severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(1): 21-29.
- [3] Patel VS, Sitapara RA, Gore A, et al. High mobility group box-1 mediates hyperoxia-induced impairment of *Pseudomonas aeruginosa* clearance and inflammatory lung injury in mice[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 48(3): 280-287.
- [4] 王兴鹏,李兆申,袁耀宗.2013 年中国急性胰腺炎诊治指南(2013,上海)[J].中华胰腺病杂志,2013,13(2):73-78.
- [5] 李维勤.重症急性胰腺炎早期的重症监护治疗[J].中华消化杂志,2014,34(3):145-147.
- [6] 徐彦立.联合血液净化治疗对重症急性胰腺炎患者炎症因子和疗效的影响[J].重庆医学,2015,44(18):2553-2554.
- [7] 王瑞,黄志寅,王默进,等.防治重症急性胰腺炎临床研究进展[J].中华内科杂志,2016,55(6):490-493.
- [8] Kim SW, Jin Y, Shin JH, et al. Glycyrrhizic acid affords

robust neuroprotection in the postischemic brain via anti-inflammatory effect by inhibiting HMGB1 phosphorylation and secretion[J]. Neurobiol Dis, 2012, 46(1): 147-156.

- [9] 周霞,凌斌,孙洁,等. HMGB1-RAGE/TLRs-NF- κ B 信号通路与脓毒症关系的研究进展[J]. 山东医药, 2016, 56(37):101-103.
- [10] 宋小芹,毛恩强,陈尔真. HMGB1 与重症急性胰腺炎关系的研究进展[J]. 外科理论与实践, 2013, 18(5): 483-485.
- [11] Schiraldi M, Raucci A, Muñoz LM, et al. HMGB1 promotes recruitment of inflammatory cells to damaged tissues by forming a complex with CXCL12 and signaling via CXCR4[J]. J Exp Med, 2012, 209(3): 551-563.
- [12] 柏超,陈霞,李昌平. HMGB1 在重症急性胰腺炎肠黏膜屏障损伤中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2016, 56(34):103-105.
- [13] 李鑫,韩奕,杜施霖. 大黄治疗重症急性胰腺炎的机制与作用研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(2):141-143.
- [14] 万兵,符海燕,尹江涛,等. 大黄联合早期空肠营养治疗重症急性胰腺炎的临床研究[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(1):61-64.
- [15] 吴月丽,吕雪. 大黄汤灌肠对急性胰腺炎患者炎症因子的影响[J]. 中医药导报, 2014, 20(8):46-48.

(收稿日期:2017-02-27 修回日期:2017-05-02)

(上接第 2627 页)

- [9] Thomas D, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006, 3:CD002968.
- [10] 聂尚丹,解瑞宁,王国芳,等. 体力活动、饮食行为与血糖血脂关系的探讨[J]. 济宁医学院学报, 2010, 33(3):180-181.
- [11] 刘慧英. 我院 2 型糖尿病患者血糖控制不良的原因分析[J]. 中国现代医生, 2010, 48(29):110.
- [12] 王美凤,裴丽,张清. 三种体力活动量表在 2 型糖尿病患者中应用的信效度检验[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(19):945-949.
- [13] 李洋,李伟听,范本浩,等. 上海中心城区居民体力活动情况的调查[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2004, 22(6):458-460.
- [14] 王波,苗茂华,王辉清,等. 社区中老年人男性体力活动及影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(9):1343-1346.
- [15] Guthold R, Louazni SA, Riley LM, et al. Physical activity in 22 African countries; results from the World Health Organization Step wise approach to chronic disease risk factor surveillance[J]. Am J Prev Med, 2011, 41(1):52-60.
- [16] Brownson RC, Boehmer TK, Luke DA. Declining rates of physical activity in the United States; what are the contributors? [J]. Annu Rev Public Health, 2005, 26: 421-

443.

- [17] Guthold R, Ono T, Strong KL, et al. Worldwide variability in physical inactivity: a 51-country survey[J]. Am J Prev Med, 2008, 34(6):486-494.
- [18] Lathi J, Laaksonen M, Lahelma, et al. Changes in leisure-time physical activity after transition to retirement: a follow-up study[J]. Int J Behav Nutr Phys Act, 2011, 8:36.
- [19] Touvier M, Bertrais S, Charrire H, et al. Changes in leisure-time physical activity and sedentary behavior at retirement: a prospective study in middle-aged French subjects[J]. Int J Behav Nutr Phys Act, 2010, 7:14.
- [20] 洪忻,殷晓梅,梁亚琼,等. 南京市居民体力活动与 2 型糖尿病关系[J]. 中国公共卫生, 2008, 24(9):1128-1130.
- [21] 唐游春,邢光红,洪忻,等. 南京市居民超重肥胖与体力活动相关性研究[J]. 江苏预防医学, 2011, 22(6):22-23.
- [22] 何淑琼,康艳姣. 广州市 40~49 岁白领体力活动与健康风险关系研究[J]. 体育研究与教育, 2014, 4(s1):168-170.
- [23] 乔玉成,王卫军. 全球人口体力活动不足的概况及特征[J]. 体育科学, 2015, 35(8):8-15.
- [24] 徐健,刘小立,周绍良,等. 深圳市居民体力活动现状调查[J]. 现代预防医学, 2013, 40(3):504-506.

(收稿日期:2017-03-05 修回日期:2017-05-09)