

丹参对肝硬化上消化道大出血患者体内脂质过氧化状态的影响

和水祥, 徐俊丽, 赵刚, 王艳丽, 符寒, 李红霞, 苒新明

和水祥, 徐俊丽, 赵刚, 王艳丽, 符寒, 李红霞, 苒新明, 西安交通大学医学院第一附属医院消化内科 陕西省西安市 710061

通讯作者: 和水祥, 710061, 陕西省西安市雁塔西路277号, 西安交通大学医学院第一附属医院消化内科. hesx123@163.net
电话: 029-85322401 传真: 029-85323560

收稿日期: 2006-09-15 接受日期: 2006-10-18

Effects of *Salvia miltiorrhiza* bunge injection on the status of lipid peroxidation in liver cirrhosis patients with massive upper gastrointestinal hemorrhage

Shui-Xiang He, Jun-Li Xu, Gang Zhao, Yan-Li Wang, Han Fu, Hong-Xia Li, Xin-Ming Chang

Shui-Xiang He, Jun-Li Xu, Gang Zhao, Yan-Li Wang, Han Fu, Hong-Xia Li, Xin-Ming Chang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Shui-Xiang He, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Medical College of Xi'an Jiaotong University, 277 Yanta West Road, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. hesx123@163.net

Received: 2006-09-15 Accepted: 2006-10-18

Abstract

AIM: To study the changes of lipid peroxidation in liver cirrhosis patients with massive upper gastrointestinal hemorrhage and the effects of *Salvia miltiorrhiza* bunge (SMB) injection on the changes.

METHODS: Ninety-one liver cirrhosis patients with massive upper gastrointestinal hemorrhage were randomly divided into group A ($n = 36$) and B ($n = 55$), treated with SMB injection and traditional method, respectively. The dynamic changes of plasma lipid peroxide (LPO) content and superoxide dismutase (SOD) activity were determined in the patients of both groups.

RESULTS: The plasma content of LPO in group B was obviously increased and reached its peak

at the 72th h (11.0 ± 4.1 nmol/L), significantly higher than that at the 12th h (7.8 ± 3.3 nmol/L, $P < 0.01$), but it declined in the 1th week, and recovered in the 4th week to some extent. LPO content also reached its peak at 72th h in group A, with a lower-extent change (9.9 ± 4.6 nmol/L vs 7.8 ± 3.1 nmol/L, $P < 0.05$) and rapid recovery. The activities of SOD in both groups were decreased and reached their lowest values at the 72th h (group A: 0.9 ± 0.3 nkat/L vs 1.4 ± 0.2 nkat/L, $P < 0.01$; group B: 0.87 ± 0.2 nkat/L vs 1.3 ± 0.2 nkat/L, $P < 0.01$). They also recovered in the 4th wk with different degrees. The prognosis of patients in group A was superior to that in group B, which was correlated with Child-Pugh classification ($P < 0.05$).

CONCLUSION: SMB injection can enhance the antioxidant capability in vivo and improve the prognosis of liver cirrhosis patients with massive upper gastrointestinal hemorrhage.

Key Words: *Salvia miltiorrhiza* bunge injection; Liver cirrhosis; Massive upper gastrointestinal hemorrhage; Lipid peroxide; Superoxide dismutase

He SX, Xu JL, Zhao G, Wang YL, Fu H, Li HX, Chang XM. Effects of *Salvia miltiorrhiza* bunge injection on the status of lipid peroxidation in liver cirrhosis patients with massive upper gastrointestinal hemorrhage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(2):181-184

摘要

目的: 探讨肝硬化上消化道大出血患者体内脂质过氧化状态的变化及丹参注射液对其的影响。

方法: 肝硬化上消化道大出血患者91例, 随机分为丹参注射液治组($n = 36$)和传统治疗组($n = 55$)。分别测定患者血中超氧化物歧化酶(SOD)活性和过氧化脂质(LPO)含量。

结果: 传统治疗组患者血中LPO含量在出血后明显增加, 72 h左右达最高峰(11.0 ± 4.1 nmol/L), 较出血前或12 h内(7.8 ± 3.3 nmol/L)

■背景资料

自由基及其脂质过氧化理论在脏器缺血再灌注损伤中作用日益受到关注, 认为当脏器血供恢复、组织再灌注时可产生过量氧自由基, 攻击组织细胞和亚细胞器磷脂膜中的多不饱和脂肪酸, 引发链式脂质过氧化反应, 导致细胞和亚细胞器膜质结构破坏和功能紊乱, 抗氧化剂对此具有保护作用。

■创新盘点

本文首次以丹参注射液用于肝硬化上消化道大出血患者肝功能保护的临床研究,初步证明其可以增强肝硬化患者抗氧化能力,抗肝脏缺血再灌注损伤,改善肝硬化上消化道大出血患者的预后。

明显升高($P<0.01$), 1 wk后开始下降, 4 wk后可不同程度恢复。而经丹参注射液治疗的患者血中LPO含量亦于72 h左右达最高峰, 但变化幅度较小(9.9 ± 4.6 nmol/L vs 7.8 ± 3.1 nmol/L, $P<0.05$), 恢复较快。两组SOD活性变化与LPO含量变化相反, 72 h降至最小值(传统治疗组: 0.87 ± 0.2 nkat/L vs 1.3 ± 0.2 nkat/L, $P<0.01$; 丹参注射液组: 0.9 ± 0.3 nkat/L vs 1.4 ± 0.2 nkat/L, $P<0.01$), 4 wk后可不同程度恢复。丹参注射液治疗组患者的预后明显优于传统治疗组($P<0.01$), 且Child-Pugh B级者优于C级($P<0.05$)。

结论: 丹参注射液可提高机体的抗氧化能力, 改善肝硬化上消化道大出血患者的预后。

关键词: 丹参注射液; 肝硬化; 上消化道大出血; 过氧化脂质; 超氧化物歧化酶

和水祥, 徐俊丽, 赵刚, 王艳丽, 符寒, 李红霞, 聂新明. 丹参对肝硬化上消化道大出血患者体内脂质过氧化状态的影响. 世界华人消化杂志 2007;15(2):181-184
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/181.asp>

0 引言

上消化道大出血常可诱发肝硬化患者肝功能损害加剧, 病情恶化, 甚至出现肝性脑病, 此两种并发症是该类患者死亡的主要原因, 也是本病临床治疗的重点和难点^[1-3]。张剑平 *et al*^[4]研究证明, 乙型肝炎后肝硬化、急性乙型肝炎、重型乙型肝炎患者血清中脂质过氧化产物明显增多, 抗氧化酶活性下降, 提示氧自由基和脂质过氧化反应在肝病发病中起着重要作用。大量动物实验及我们前期的临床观察表明, 患者肝组织缺血-再灌注过程中诱发的自由基、脂质过氧化损伤可能是其肝功能损害加重、病情恶化的原因之一, 提示自由基清除剂有助于保护上消化道大出血肝硬化患者的肝功能, 改善其预后^[5-7]。本文以丹参注射液防治上消化道大出血肝硬化患者肝组织的缺血-再灌注损伤, 取得较好的治疗效果。

1 材料和方法

1.1 材料 2003-01/2004-12我们采用丹参注射液治疗肝硬化上消化道大出血患者36例, 同期采用传统治疗方法(剔除使用抗氧化剂者)的肝硬化上消化道大出血患者55例作为对照。诊断均符合2000年全国病毒性肝炎会议修订标准。丹参注射液治疗组患者男29例, 女7例。年龄21-67

(平均46.5)岁。HBVMs阳性26例, 抗-HCV阳性8例, 其他2例; 经内窥镜诊断: 食道-胃底静脉曲张破裂出血者28例, 门脉高压性胃黏膜病变6例, 合并胃溃疡出血2例; Child-Pugh A级9例、B级19例、C级8例。对照组男44例, 女11例。年龄为21-68 (平均46.8)岁。与丹参注射液治疗组对应的病因分别为HBVMs阳性39例, 抗-HCV阳性12例, 其他4例和食道-胃底静脉曲张破裂出血者43例, 门脉高压性胃黏膜病变9例, 合并胃溃疡出血3例。Child-Pugh A, B, C级分别为14例, 29例, 12例。两组资料具有可比性。

1.2 方法 传统治疗组口服止血药, 静滴质子泵抑制剂、生长抑素类药, 输全血及血制品等, 必要时三腔二囊管压迫止血抢救, 并进行一般保肝治疗。丹参注射液治疗组在传统治疗基础上, 11例在出血后, 25例在出血前使用, 出血后继续加用丹参注射液(正大青春宝药业有限公司) 20 mL加入100 g/L葡萄糖250 mL中, 静脉滴注, 每日1次, 连用1-4 wk。分别于患者入院时或出血初期(12 h内)、出血后72 h、1 wk和4 wk时空腹采血, 分离血浆, 黄嘌呤氧化法测定超氧化物歧化酶(SOD)活性(nkat/L), 硫代巴比妥酸(TBA)比色法测定血中脂质过氧化物(LPO)含量(nmol/L)。全自动生化分析仪测定肝功能。根据临床体征和辅助检查, 统计患者新出现腹水或原有腹水增多、黄疸或黄疸加深、肝性脑病和病死的例数, 以上述4方面指标出现的每人次数累计频次数(p)做为判断病情变化的指标。

统计学处理 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用方差分析。

2 结果

2.1 血SOD活性和LPO含量 肝硬化患者血中LPO含量均在上消化道大出血停止后72 h显著升高, 1 wk后开始下降, 4 wk后可接近出血前水平。丹参注射液治疗组患者LPO含量上升幅度较小, 下降较快, 1 wk后即与对照组差别有显著性意义($P<0.05$)。SOD活性水平变化则相反(表1)。

2.2 病情转归及与Child-Pugh分级 两组病情转归均与患者的Child-Pugh分级关系密切。治疗后患者出现腹水或腹水增多、黄疸或黄疸加深、肝性脑病和病死4个病情恶化指标的累计频次数, 还原型谷胱甘肽防治组明显低于常规治疗组($P<0.05$), 两组Child-Pugh B级者均低于C级($P<0.05$)(表2)。

表 1 肝硬化患者血中LPO含量和SOD活性(mean ± SD)

指标	分组	出血前或12 h内	出血72 h	出血1 wk	出血4 wk
LPO (nmol/L)	传统治疗	7.8 ± 3.3(51)	11.0 ± 4.1(52)	9.6 ± 4.2(48)	7.9 ± 3.2(42)
	丹参治疗	7.8 ± 3.1(30)	9.9 ± 4.6(32)	8.1 ± 4.0(28) ^a	6.6 ± 3.1(25) ^a
SOD (nkat/L)	传统治疗	1.3 ± 0.2(51)	0.87 ± 0.2(52)	0.9 ± 0.2(48)	1.1 ± 0.2(42)
	丹参治疗	1.4 ± 0.2(30)	0.9 ± 0.3(32)	1.2 ± 0.1(28) ^a	1.3 ± 0.2(25) ^a

^aP<0.05 vs 本组传统治疗, 括号内为例数。

表 2 肝硬化患者疗效与Child-Pugh分级的关系. n(频率)

分组	A	B	C	合计
传统治疗	14(3)	29(35) ^c	12(32)	55(70)
丹参治疗	9(1)	19(15) ^c	8(18)	36(34) ^a

^aP<0.05 vs 本组传统治疗; ^cP<0.05 vs C级

3 讨论

过去认为, 肝硬化患者上消化道大出血后病情恶化的原因是肝脏缺血或血流减少, 造成肝细胞混浊肿胀, 窦间隙阻塞, 在再灌注时窦间隙之间血流不均引起部分肝组织进一步缺血而导致损伤加重^[8]。目前, 缺血再灌注、自由基及其脂质过氧化损伤理论日益受到关注, 认为当脏器供血恢复、组织再灌注时可产生过量氧自由基, 攻击组织细胞和亚细胞器磷脂膜中的多不饱和脂肪酸, 引发链式脂质过氧化反应, 导致细胞和亚细胞器膜质结构破坏和功能紊乱, 患者肝功能损害加剧, 病情恶化^[5-7]。因此, 选择合适的自由基清除剂, 防治肝脏的缺血再灌注损伤, 已成为防止肝硬化患者上消化道大出血后病情恶化, 提高患者总体生存率的重要研究课题。

现代医学研究表明, 传统中药丹参可通过不同的有效成分在不同部位清除不同的自由基而发挥抗氧化作用。其中, 丹参的水溶性成分丹参酮IIA磺酸钠和丹参素的抗氧化作用研究最为广泛, 认为其可能通过清除自由基、提高多种抗氧化酶活性、Ca²⁺阻滞剂样作用、改善能量代谢、抗凋亡、影响热休克蛋白表达、改善微循环和直接抗氧化作用, 对多种脏器的氧自由基损伤, 如肝脏的缺血再灌注等有显著地保护作用^[9-12]。丹参注射液是丹参水溶性成分的制剂, 临床上已试用于中枢神经、心脏、肺脏、肠管和外周肢体等器官缺血性损伤的防治, 有较显著的临床疗效^[13-14]。但丹参注射液对肝硬化上消化道大出血患者肝功能的影响尚未见临床报道。

本文临床观察了肝硬化患者上消化道大出

血后血中LPO含量和SOD活性的动态变化, 结果显示, 肝硬化患者血中LPO含量在上消化道大出血停止后72 h均显著升高, SOD活性则显著降低。1 wk后上述指标开始恢复, 4 wk后可接近出血前水平。但应用丹参注射液治疗组患者LPO含量的升高和SOD活性的降低幅度较小, 恢复较快, 与接受常规治疗患者有显著性差别。以患者大出血后出现腹水或腹水增多、黄疸或黄疸加深、肝性脑病和病死例数4方面指标的每人次的累计频次数作为判断疗效的指标, 可以看出丹参注射液防治组综合疗效明显优于常规治疗组。且患者的病情转归与Child-Pugh分级有关, B级患者疗效明显优于C级。与我们临床应用还原型谷胱甘肽防治此病的效果类似^[7], 提示丹参注射液可以增强肝硬化患者抗氧化能力, 改善肝硬化上消化道大出血患者的预后, 具有一定的临床应用前景。

4 参考文献

- Cheng JW, Zhu L, Gu MJ, Song ZM. Meta analysis of propranolol effects on gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1836-1839
- Zhao C, Chen SB, Zhou JP, Xiao W, Fan HG, Wu XW, Feng GX, He WX. Prognosis of hepatic cirrhosis patients with esophageal or gastric variceal hemorrhage: multivariate analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002; 1: 416-419
- 范铁艳, 程留芳. 结扎和硬化疗法治疗肝硬化食管静脉曲张出血疗效比较的荟萃分析. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1704-1709
- 张剑平, 魏红山, 孙静媛, 郭晶晶, 宋川, 刘亚楠, 杨丽群, 张四平. 脂质过氧化在乙型肝炎后肝硬化、急性乙型肝炎、重型乙型肝炎的损伤作用. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1465-1466
- Serracino-Inglott F, Habib NA, Mathie RT. Hepatic ischemia-reperfusion injury. *Am J Surg* 2001; 181: 160-166
- Schauer RJ, Gerbes AL, Vonier D, Meissner H, Michl P, Leiderer R, Schildberg FW, Messmer K, Bilzer M. Glutathione protects the rat liver against reperfusion injury after prolonged warm ischemia. *Ann Surg* 2004; 239: 220-231
- 和水祥, 乔文, 裴新明, 王淑英, 李红霞. 肝硬化上消化道出血患者体内脂质过氧化状态及还原型谷胱甘肽

■名词解释

脂质过氧化: 氧自由基能攻击生物膜磷脂中的多聚不饱和脂肪酸引发脂质过氧化作用, 形成脂质过氧化物(LPO)。LPO水平反映机体内自由基代谢水平, 近年来, 随着对氧自由基致病作用的研究, 发现自由基、LPO不但参与了肝细胞的损伤, 加速肝纤维化, 而且导致细胞衰老、死亡和癌变。

■同行评价

文章内容比较新颖,设计合理,工作较仔细.

- 8 Clemens MG, McDonagh PF, Chaudry IH, Baue AE. Hepatic microcirculatory failure after ischemia and reperfusion: improvement with ATP-MgCl₂ treatment. *Am J Physiol* 1985; 248: H804-H811
- 9 Yue KK, Lee KW, Chan KK, Leung KS, Leung AW, Cheng CH. Danshen prevents the occurrence of oxidative stress in the eye and aorta of diabetic rats without affecting the hyperglycemic state. *J Ethnopharmacol* 2006; 106: 136-141
- 10 Horie Y, Han JY, Mori S, Konishi M, Kajihara M, Kaneko T, Yamagishi Y, Kato S, Ishii H, Hibi T. Herbal cardiogenic pills prevent gut ischemia/reperfusion-induced hepatic microvascular dysfunction in rats fed ethanol chronically. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 511-515
- 11 Liu R, Wang Y, Li Z, Tang X, Nie Q, Xia P, Guo Y, Zhang W. Experimental and clinical study of Danshen on treatment of peptic ulcer. *World J Gastroenterol* 1998; Suppl 2: 72b-73b
- 12 蒋树林, 姚希贤, 吕涛. 丹参抑制大鼠肝纤维化线粒体脂质过氧化. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 1253-1256
- 13 Wang G, Wang L, Xiong ZY, Mao B, Li TQ. Compound salvia pellet, a traditional Chinese medicine, for the treatment of chronic stable angina pectoris compared with nitrates: a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2006; 12: SR1-SR7
- 14 Xia WJ, Yang M, Fok TF, Li K, Chan WY, Ng PC, Ng HK, Chik KW, Wang CC, Gu GJ, Woo KS, Fung KP. Partial neuroprotective effect of pretreatment with tanshinone IIA on neonatal hypoxia-ischemia brain damage. *Pediatr Res* 2005; 58: 784-790

电编 李琪 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

全国消化及消化内镜诊断与治疗进展学术研讨会征文启事

本刊讯 为提高我国消化内镜诊疗技术的整体水平,《中华消化内镜杂志》编辑部拟于2007-08在新疆乌鲁木齐召开“全国消化及消化内镜诊断与治疗进展学术研讨会”,邀请消化和消化内镜专家作有关专题学术报告.会议将出论文汇编,并授予继续教育 I 类学分,《中华消化内镜杂志》将择优刊登应征论文.

1 征文内容

征文内容包括消化系统疾病的内镜(食管镜、胃镜、十二指肠镜、小肠镜、大肠镜、肠道镜、腹腔镜、超声内镜等)诊疗技术;内镜外科的临床应用及进展;食管、胃、肠、肝胆、胰腺疾病的基础研究、临床诊治及其进展(炎症、溃疡、出血、肿瘤、异物等);消化系统疾病的中医、中西医结合治疗及其进展;消化内镜消毒及护理技术,消化系统疾病的急诊护理.

2 征文要求

应征文章按《中华消化内镜杂志》稿约要求撰写打印,并寄3000字以内全文及500字以内的论文摘要各一份;已投《中华消化内镜杂志》尚未发表的稿件,请注明稿号.应征文章经单位推荐盖公章后,寄南京市紫竹林3号《中华消化内镜杂志》编辑部卜小乐、赵在文同志收.邮编: 210003.信封左下脚注“征文”字样,同时汇寄审稿费10元.请自留底稿,恕不退稿.截稿日期2007-05-31.有关会议的具体事项另行通知.联系电话: 025-83472831, 86086091.