

乌司他丁联合丙氨酰谷氨酰胺对重症急性胰腺炎患者细胞因子的影响

林道庞, 邓志云, 何效东, 崔泉, 赵晓雷, 杨毅, 罗士寿

■背景资料

重症急性胰腺炎的发病机制中炎症细胞因子的表达异常是炎症反应及组织损伤的主要原因, 其引发的组织损伤能够引起器官的功能障碍, 甚至衰竭。

林道庞, 广东省深圳边防武警总医院急症科 广东省深圳市 518029

邓志云, 何效东, 崔泉, 赵晓雷, 杨毅, 罗士寿, 广东省边防武警总队医院一外科 广东省深圳市 518029

作者贡献分布: 此研究由林道庞与邓志云设计; 研究过程由邓志云与林道庞完成; 数据分析由林道庞完成; 本论文写作由林道庞、邓志云、何效东、崔泉、赵晓雷、杨毅及罗士寿完成。

通讯作者: 邓志云, 主治医师, 518029, 广东省深圳市, 广东省边防武警总队医院一外科. dennis8710@163.com

电话: 0755-82699765

收稿日期: 2011-04-13 修回日期: 2011-05-30

接受日期: 2011-06-03 在线出版日期: 2011-06-28

Ulinastatin in combination with glutamine dipeptide reduces serum levels of TNF- α , endotoxin and IL-6 in patients with severe acute pancreatitis

Dao-Pang Lin, Zhi-Yun Deng, Xiao-Dong He, Quan Cui, Xiao-Lei Zhao, Yi Yang, Tu-Shou Luo

Dao-Pang Lin, Department of Emergency Management, Guangdong Frontier Defense Corps Hospital of Armed Police Forces, Shenzhen 518029, Guangdong Province, China
Zhi-Yun Deng, Xiao-Dong He, Quan Cui, Xiao-Lei Zhao, Yi Yang, Tu-Shou Luo, Department of General Surgery, Guangdong Frontier Defense Corps Hospital of Armed Police Forces, Shenzhen 518029, Guangdong Province, China
Correspondence to: Zhi-Yun Deng, Department of General Surgery, Guangdong Frontier Defense Corps Hospital of Armed Police Forces, Shenzhen 518029, Guangdong Province, China. dennis8710@163.com

Received: 2011-04-13 Revised: 2011-05-30

Accepted: 2011-06-03 Published online: 2011-06-28

Abstract

AIM: To evaluate the impact of protease inhibitor ulinastatin in combination with glutamine dipeptide on serum levels of TNF- α , endotoxin, IL-6 and IL-18 in patients with severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS: Sixty-four SAP patients were divided into two groups: treatment group ($n = 32$) and control group ($n = 32$). The control group was treated with ulinastatin alone, while the treatment group was treated with ulinastatin in combination with glutamine dipeptide. The treatment lasted for 10 days. The changes in se-

rum levels of TNF- α , endotoxin, IL-6 and IL-18 were determined by ELISA.

RESULTS: Compared to the control group, serum levels of TNF- α and endotoxin on days 7 and 10 (7 d: 38.83 ± 14.71 vs 51.92 ± 18.29 ; 0.46 ± 0.13 vs 0.71 ± 0.19 ; 10 d: 31.49 ± 12.65 vs 48.36 ± 15.43 ; 0.22 ± 0.07 vs 0.43 ± 0.15 ; all $P < 0.05$) and that of IL-6 on day 7 (117.68 ± 14.87 vs 163.43 ± 19.76 , $P < 0.05$) were significantly lower in the treatment group. There was no significant difference in serum level of IL-18 between the two groups of patients ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Ulinastatin in combination with glutamine dipeptide can reduce serum levels of TNF- α , endotoxin and IL-6 in SAP patients.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Protease inhibitor; Glutamine dipeptide; Cytokines

Lin DP, Deng ZY, He XD, Cui Q, Zhao XL, Yang Y, Luo TS. Ulinastatin in combination with glutamine dipeptide reduces serum levels of TNF- α , endotoxin and IL-6, in patients with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(18): 1946-1949

摘要

目的: 观察蛋白酶抑制剂乌司他丁联合丙氨酰谷氨酰胺对重症急性胰腺炎(SAP)患者血清细胞因子的影响。

方法: 64例SAP患者随机分为治疗组(乌司他丁联合丙氨酰谷氨酰胺治疗)及对照组(乌司他丁治疗)各32例, 对照组加用乌司他丁 1×10^5 U溶于50 g/L葡萄糖溶液250 mL中静滴, 8 h 1次, 治疗组在对照组治疗的基础上每天加用丙氨酰谷氨酰胺0.4 g/kg。

结果: 治疗组第7、10天TNF- α (ng/L)、和内毒素(ng/L)水平明显低于对照组(7 d: 38.83 ± 14.71 vs 51.92 ± 18.29 ; 0.46 ± 0.13 vs 0.71 ± 0.19 ; 10 d: 31.49 ± 12.65 vs 48.36 ± 15.43 ; 0.22 ± 0.07 vs 0.43 ± 0.15 ; 均 $P < 0.05$), IL-6在第7天时明显低于对照组(117.68 ± 14.87 vs $163.43 \pm$

■同行评议者

谭晓冬, 副教授, 中国医科大学盛京医院胰腺甲状腺外科

19.76, $P < 0.05$), IL-18两组各时间点差异无统计学意义。

结论: 蛋白酶抑制剂乌司他丁联合生长抑素能抑制SAP患者TNF- α 、IL-6的表达和合成, 减少肠道内毒素易位, 有利于提高SAP患者的救治成功率。

关键词: 重症急性胰腺炎; 蛋白酶抑制剂; 丙氨酰谷氨酰胺; 细胞因子

林道庞, 邓志云, 何效东, 崔泉, 赵晓雷, 杨毅, 罗士寿. 乌司他丁联合丙氨酰谷氨酰胺对重症急性胰腺炎患者细胞因子的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19(18): 1946-1949
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1946.asp>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的治疗一直以来是临床关注的热点和难点^[1,2], 因其病情凶险, 死亡率高, 目前倾向于以应用胰酶抑制剂为主的综合治疗. 谷氨酰胺(glutamine, Gln)是肠黏膜的重要能源物质, 大量研究证实其在创伤、应激等情况下具有保护消化道黏膜的完整性、下调炎性介质表达等重要作用^[3]. 我们采用蛋白酶抑制剂联合丙氨酰谷氨酰胺对SAP患者进行治疗, 观察其对患者血清细胞因子的影响并探讨其机制。

1 材料和方法

1.1 材料 选择广东省边防武警总队医院院2005-10/2010-08收治64例SAP患者, 男43例, 女21例; 年龄27-58(平均 42.62 ± 7.46)岁. 其中胆源性胰腺炎46例, 酒精性胰腺炎11例, 原因不明7例. 所有SPA患者均符合中国重症急性胰腺炎诊治指南(草案)标准^[4]. 患者主要临床表现为上腹部疼痛不适、腹膜刺激征, 发热、恶心、呕吐, 血、尿淀粉酶升高, 影像学检查显示胰腺水肿. 所有患者根据入院顺序随机分为治疗组与对照组各32例, 两组患者的年龄、性别、病程等方面无比较差异无显著性($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组均给予常规治疗, 包括禁食, 胃肠减压, 抑制胰腺分泌, 抗感染等对症、静脉营养支持治疗, 静脉营养支持按照热卡摄入在1.0-1.1倍REE或20 kcal/(kg·d)左右, 氮量0.2-0.24 g/(kg·d). 对照组给予乌司他丁 1×10^5 U溶于50 g/L葡萄糖溶液250 mL中静滴, 98 h; 治疗组在对照组治疗的基础上每天加用丙氨酰谷氨酰胺0.4

g/kg体质量静脉注射. 疗程10 d.

1.2.2 检测指标: 患者入院时及治疗后第1、4、7、10天抽取静脉血, 应用双抗体夹心ABC-ELISA法测定TNF- α 、IL-6含量, 试剂盒购自深圳晶美生物制品公司, 人IL-18试剂盒购自奥地利Bender Medsystems公司; 血浆内毒素检测试剂盒购自天津一瑞生物工程有限公司, 操作步骤按照产品说明书。

1.2.3 疗效标准: 参考中国急性重症胰腺炎诊治指南(草案)的中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组的标准^[3]。

统计学处理 采用SPSS12.0统计软件进行统计学分析, 计量资料 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

随治疗时间的延长各检测指标值呈逐渐下降趋势, 在治疗组第7、10天TNF- α 和内毒素水平明显低于对照组($P < 0.05$), IL-6在第7天时明显低于对照组($P < 0.05$), IL-18在第4天时升至最高后逐渐下降, 但两组各时间点差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1, 2)。

3 讨论

SAP的发病机制中炎性细胞因子的表达异常是炎症反应及组织损伤的主要原因, 其引发的组织损伤能够引起器官的功能障碍, 甚至衰竭^[4]. TNF- α 是炎症反应的最重要因子之一, 为SAP最早升高的细胞因子, 其致病机制是他能作用于多种细胞, 作为重要的始发因子在细胞和亚细胞水平上激发一系列级联反应, 诱导IL-2、IL-6和其他一系列细胞因子的产生, 作用于内皮细胞增加毛细血管通透性. 并导致局部缺血和血栓形成, 通过激活炎症细胞及其系列反应从而导致炎症介质的瀑式释放而造成广泛的组织损害^[5], 此外, TNF- α 还是损伤远隔脏器的重要因子, 其水平与SAP的严重程度、病死率和预后呈明显正相关^[6-8]. SAP时肠道组织缺血、再灌注后氧自由基产生均可使肠黏膜受损, 炎症、休克等情况下均可使血浆谷氨酰胺水平明显降低, 使肠道屏障功能减弱引起细菌和内毒素易位, 造成内毒素血症, 使SAP时远隔脏器功能受损或参与SIRS发生、发展^[9,10]. 乌司他丁是从尿中分离纯化出的一种糖蛋白, 是一种广谱蛋白水解酶抑制剂, 除对多种蛋白酶、糖和脂水解酶有抑制作用外, 还能减少心肌抑制因子产生, 稳定休克时的循环状态, 对溶酶体膜也有稳定作用, 有抑

■ 研发前沿

重症急性胰腺炎(SAP)的治疗一直以来是临床关注的热点和难点, 因其病情凶险, 死亡率高, 目前倾向于以应用胰酶抑制剂为主的综合治疗。

■应用要点

蛋白酶抑制剂乌司他丁联合生长抑素能抑制SAP患者TNF- α 、IL-6的表达和合成,减少肠道内毒素易位,有利于提高SAP患者的救治成功率。

表 1 各组SAP患者血清TNF- α 、内毒素检测水平 (ng/L, mean \pm SD)

	TNF- α		内毒素	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组
1 d	72.49 \pm 26.34	69.18 \pm 25.12	0.96 \pm 0.23	0.98 \pm 0.25
4 d	56.16 \pm 19.47	57.37 \pm 21.56	0.84 \pm 0.26	0.91 \pm 0.27
7 d	38.83 \pm 14.71 ^a	51.92 \pm 18.29	0.46 \pm 0.13 ^a	0.71 \pm 0.19
10 d	31.49 \pm 12.65 ^a	48.36 \pm 15.43	0.22 \pm 0.07 ^a	0.43 \pm 0.15

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

表 2 各组SAP患者血清IL-6、IL-18检测水平 (ng/L, mean \pm SD)

	IL-6		IL-18	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组
1 d	354.62 \pm 42.17	334.69 \pm 41.74	61.81 \pm 30.41	67.23 \pm 31.17
4 d	313.47 \pm 40.13	319.81 \pm 39.63	79.18 \pm 37.21	76.24 \pm 26.32
7 d	117.68 \pm 14.87 ^a	163.43 \pm 19.76	52.62 \pm 23.13	56.69 \pm 27.28
10 d	96.21 \pm 11.31	103.28 \pm 15.36	33.03 \pm 18.16	41.67 \pm 19.39

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

制炎症介质的释放等功能,减轻各种炎性介质和蛋白酶对机体组织器官功能的损伤^[11,12]. 丙氨酰谷氨酰胺可在体内分解为谷氨酰胺和丙氨酸,谷氨酰胺是肠黏膜上皮细胞等的主要能源物质,能下调肠黏膜上皮细胞的凋亡,增加肠道SIgA的分泌,抑制细菌和内毒素的易位起到保护肠道生理屏障^[13-16]. 在本研究中我们发现乌司他丁联合丙氨酰谷氨酰胺的治疗组第7、10天TNF- α 和内毒素水平明显低于对照组($P < 0.05$),对此我们考虑为外源性补充较大剂量谷氨酰胺的结果. 较多的研究已证实SAP导致的肠屏障功能障碍可导致细菌和内毒素易位以及继发的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunctions syndrome, MODS)等严重并发症,是SAP高死亡率的重要原因^[1,17]. 外源性补充谷氨酰胺无疑对于促进肠黏膜细胞增殖,减少肠道菌群、内毒素异位,从而控制或减少炎性介质的释放,有可能从源头和中间环节上控制SIRS的发生发展.

IL-6主要是由单核细胞在TNF- α 等诱导下产生,不少研究报道^[17,18]其水平可反映SAP的严重程度;IL-6可直接作用于血管内皮细胞,使其通透性增加,导致大量炎性渗出,亦可与TNF- α 等协同,构成炎性介质网络,促使炎症的扩散,SAP时大量的IL-6产生,通过趋化、激活中性粒

细胞,表达ICAM-1等黏附因子,释放蛋白水解酶解产生活性氧代谢产物而导致胰腺及外周器官的损害. IL-18是一种新的促炎细胞因子,主要由Kupffer细胞和活化的巨噬细胞产生,可诱导IL-1、TNF- α 和其他趋化因子的基因表达和合成,是SAP时促进局部组织损伤和远隔器官功能衰竭的早期最重要的细胞因子,且在体内表达持续时间较长,便于作为SAP严重程度的动态观察指标^[19,20]. 在本研究中我们发现,IL-6水平在第7天时明显低于对照组($P < 0.05$). IL-18两组各时间点差异无统计学意义($P > 0.05$),对此我们考虑为乌司他丁对炎性介质具有显著的降低作用,也可能也与我们监测时间较短有关. 尽管没有达到显著的差异水平,但两组患者基本趋势都是趋于下降,在下一步的研究中我们将进一步延长检测时间,观察病情严重程度及变化与IL-18水平相关性.

总之, SAP患者蛋白酶抑制剂联合丙氨酰谷氨酰胺应用可有效的保护肠黏膜,抑制患者TNF- α 、IL-6的表达和合成,减少肠道内毒素异位,一定程度上阻止肠道损伤引起的炎症介质升高,有利于提高SAP患者的救治成功率.

4 参考文献

- Shi C, Zhao X, Lagergren A, Sigvardsson M, Wang X, Andersson R. Immune status and inflammatory response differ locally and systemically in severe acute

- pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 472-480
- 2 Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Ma-yumi T, Yoshida M, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, Isaji S, Koizumi M, Otsuki M, Matsuno S. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 10-24
- 3 Curi R, Lagranha CJ, Doi SQ, Sellitti DF, Procopio J, Pithon-Curi TC, Corless M, Newsholme P. Molecular mechanisms of glutamine action. *J Cell Physiol* 2005; 204: 392-401
- 4 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). *中华内科杂志* 2004; 43: 236-238
- 5 朱云松. 细胞因子与急性重症胰腺炎. *国外医学·内科学分册* 2001; 28: 384-387
- 6 庄岩, 杨尹默, 王维民, 万远廉, 黄延庭. 急性胰腺炎鼠白细胞介素(IL)1 β 、IL-18、肿瘤坏死因子 α 、IL-1 β 转化酶的表达. *中华实验外科杂志* 2005; 22: 71
- 7 Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. TNF-alpha as a therapeutic target in acute pancreatitis--lessons from experimental models. *ScientificWorldJournal* 2007; 7: 431-448
- 8 程石, 杨彬, 闫文貌, 史敬东, 宋茂民. 抗TNF- α 治疗对重症急性胰腺炎肺损伤NF- κ B信号通路的影响. *中国普通外科杂志* 2008; 17: 219-223
- 9 韩德五. 肠源性内毒素血症在胰腺炎发病中的作用. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2825-2829
- 10 Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 401-410
- 11 Ren B, Wu H, Zhu J, Li D, Shen Y, Ying R, Dong G, Jing H. Ulinastatin attenuates lung ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting tumor necrosis factor alpha. *Transplant Proc* 2006; 38: 2777-2779
- 12 Bingyang J, Jinping L, Mingzheng L, Guyan W, Zhengyi F. Effects of urinary protease inhibitor on inflammatory response during on-pump coronary revascularisation. Effect of ulinastatin on inflammatory response. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2007; 48: 497-503
- 13 De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. *Crit Care Med* 2005; 33: 1125-1135
- 14 Thomson A. Nutritional support in acute pancreatitis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 261-266
- 15 Xue P, Deng LH, Xia Q, Zhang ZD, Hu WM, Yang XN, Song B, Huang ZW. Impact of alanyl-glutamine dipeptide on severe acute pancreatitis in early stage. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 474-478
- 16 Zou XP, Chen M, Wei W, Cao J, Chen L, Tian M. Effects of enteral immunonutrition on the maintenance of gut barrier function and immune function in pigs with severe acute pancreatitis. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34: 554-566
- 17 Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Kuroda Y. Breakdown of intestinal mucosa via accelerated apoptosis increases intestinal permeability in experimental severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2006; 135: 18-26
- 18 Kast RE. Ritonavir and disulfiram may be synergistic in lowering active interleukin-18 levels in acute pancreatitis, and thereby hasten recovery. *JOP* 2008; 9: 350-353
- 19 Wereszczynska-Siemiatkowska U, Mroczko B, Siemiatkowski A, Szmitkowski M, Borawska M, Kosel J. The importance of interleukin 18, glutathione peroxidase, and selenium concentration changes in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 642-650
- 20 徐毅晖, 陈垦, 崔淑兰, 王晖. 促炎和抗炎因子在急性胰腺炎发病机制中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1912-1918

■同行评价

本文选题新颖, 设计合理, 为临床治疗提供一定的实验依据。

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE 权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发, 采用定量评价和定性分析相结合的方法, 对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究, 得出了65个学术期刊排行榜, 其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)