

· 论 著 ·

可舒胶囊对酒精性肝损伤大鼠血清中 NF- κ B 和 TNF- α 的影响

曾 明,王金萍,丁媛媛,王占庆,邱晓辉

[摘要] **目的** 探讨可舒胶囊对酒精所致大鼠急性肝损伤的保护作用及机制。**方法** 采用酒精灌胃辅以高脂饲料法复制急性酒精性肝损伤大鼠模型。50 只雄性 Wistar 大鼠随机分为 5 组:正常对照组、急性酒精肝损伤模型组、可舒胶囊低、中及高剂量(3.06、6.12、12.24 g/kg)组,每组 10 只。测定并比较各组大鼠血清中核转录因子- κ B (NF- κ B)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的含量。**结果** 治疗后,与模型组比较,可舒胶囊各剂量组急性酒精性肝损伤大鼠血清 NF- κ B 和血清 TNF- α 的含量降低($P < 0.01$)。**结论** 舒胶囊通过抑制 NF- κ B 和 TNF- α ,降低炎症因子水平,对酒精性肝损伤的肝功能具有保护作用。

[关键词] 可舒胶囊;肝损伤;核转录因子- κ B;肿瘤坏死因子- α

[中图分类号] R963 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2013)01-0021-03

Effects of Keshu capsule on serum level of NF- κ B and TNF- α in rats with alcohol-induced hepatic injury

ZENG Ming, WANG Jin-ping, DING Yuan-yuan, WANG Zhan-qing, DI Xiao-hui. The Pharmacology Department of Beijing Military Command General Hospital, Beijing 100700, China

[Abstract] **Objective** To investigate the protective effect of Keshu capsule on acute alcoholic liver injury in rats and its possible mechanism. **Methods** The liver injury models were induced by infusing alcohol into stomach of rats, and feeding with fat-rich diet at the same time. Fifty male Wistar rats were randomly divided into 5 groups: control group, acute liver injury model group, and low, middle, high doses of Keshu capsule (3.06, 6.12, 12.24 g/kg) groups. The nuclear factor-kappa B (NF- κ B) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) content were assayed and compared between groups. **Results** Compared with model group, the serum concentrations of NF- κ B and serum TNF- α content significantly decreased in Keshu capsule groups ($P < 0.01$). **Conclusion** Keshu capsule protected liver from alcoholic impairment through decreasing cytokine release followed suppressing NF- κ B and TNF- α .

[Key words] Keshu capsule; liver injury; nuclear factor-kappa B; tumor necrosis factor- α

可舒胶囊是以李东垣《脾胃论》中的葛花解酲汤为基础方,由我院研制的中药复方制剂,具有解酒、降脂、保肝等作用,临床应用效果确定。前期实验发现,可舒胶囊可通过抗脂质过氧化反应防治酒精性肝损伤^[1-2],但其作用机制尚不明确。核转录因子 NF- κ B (nuclear transcription factor-Kappa B, NF- κ B)是一种核细胞基因转录中重要的调控因子,是应激与炎症反应的中枢调节物^[3-4]。由于 NF- κ B 是调控多种细胞因子基因表达的枢纽,它在酒精性肝损伤中的作用备受关注^[5]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是一个重要的促炎因子和免疫调节因子,肝脏是 TNF- α 的重要靶器官。TNF- α 主要由肝脏激活的枯否细胞产生,并作为一个关键因子参与酒精性肝损伤的发生与发展^[6-7]。本研究拟观察可舒胶囊对大鼠急性酒精性肝损伤血清中 NF- κ B 和 TNF- α 水平的影响,探讨酒精性肝损伤防治机制,为可舒胶囊临床应用提供实验资料和理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料 健康雄性 Wistar 大鼠 50 只,体重 150 ~ 200 g,由中国医学科学院动物繁殖场提供(合格证号:SCXK11-00-0006)。高脂饲料:标准饲料加 1% 胆固醇、10% 玉米油、5% 猪油制成,由中国医学科学院动物繁殖场提供。白酒红星牌 56°,北京红星二锅头股份有限公司生产。可舒胶囊:北京军区临床药物研究所自制,0.5 g/粒,批号 080822,使用时用 0.5% 羧甲基纤维素 (CMC-Na) 配制。另附 TNF- α 试剂盒和 NF- κ B 试剂盒(南京建成生物工程研究所)、日立 7150 型全自动生化分析仪(日本)、MK 型酶标仪(芬兰)等。

1.2 实验方法

1.2.1 分组与给药 大鼠适应性喂养 1 周后,将 50 只大鼠随机分为 5 组:正常对照组、模型组、并将可舒胶囊干预组根据临床剂量按体表面积换算,按生药计量,分低剂量组(3.06 g/kg)、中剂量组(6.12 g/kg)、高剂量组(12.24 g/kg),每组 10 只。模型组和可舒胶囊干预组:每日上午灌饮 56°白酒,每天

24 g/kg, 下午分别灌胃 0.5% CMC-Na 及不同剂量的可舒胶囊, 喂高脂饲料; 正常对照组: 每日上午灌胃生理盐水, 下午灌胃 0.5% CMC-Na, 给予正常饲料。给药量均为 1 ml/100 g, 连续 14 d。

1.2.2 标本采集 各组大鼠在最后一次给药后禁食 12 h, 25% 乌拉坦腹腔注射麻醉, 无菌消毒下分离颈主动脉搏管取血, 离心半径 8 cm, 3000 r/min 离心 10 min, 分离血清, -20 ℃ 保存, 以备测定之用。

1.2.3 酶学测定 取大鼠血清, 全自动生化分析仪测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸转移酶(AST)。

1.2.4 血清 TNF-α 和血清 NF-κB 的测定 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 11.5 软件包进行统计分析, 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 先进行方差齐性检验, 满足“方差齐”要求的数据资料用单因素方差分析, 组间比较采用 LSD 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况观察 正常对照组大鼠, 食欲佳, 被毛光滑, 精神状态好, 体重增加。模型组大鼠精神萎靡, 活动减少, 食欲减退, 皮毛无光泽, 体重较前有所下降。可舒胶囊各干预组大鼠精神、食欲及活动状态介于正常对照组与模型组之间。

2.2 血清 ALT、AST 值的比较 模型组与对照组比较血清 ALT 和 AST 值均明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 可舒胶囊干预组与模型组比较血清 ALT 和 AST 值均降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$, 表 1)。

表 1 各组大鼠血清 ALT、AST 值的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)
正常对照组	10	24.02 ± 7.24	155.13 ± 9.82
模型组	10	53.33 ± 13.40**	203.41 ± 33.22*
可舒胶囊低剂量组	10	42.71 ± 15.24 [#]	201.63 ± 63.61
可舒胶囊中剂量组	10	37.91 ± 10.93 ^{##}	186.72 ± 25.94 [#]
可舒胶囊高剂量组	10	29.12 ± 6.24 ^{###}	152.03 ± 37.32 [#]

注: 与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

2.3 血清 TNF-α 和 NF-κB 含量的测定 与对照组相比, 急性酒精性肝损伤大鼠血清中的 NF-κB 和 TNF-α 水平均明显升高($P < 0.01$)。与模型组比较, 可舒胶囊干预组, 血清 NF-κB 和 TNF-α 含量明

显降低($P < 0.01$, 表 2)。

表 2 各组大鼠血清 NF-κB 与 TNF-α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF-α(ng/L)	NF-κB(ng/L)
正常对照组	10	15.56 ± 5.36	806.84 ± 56.85
模型组	10	87.38 ± 10.28 [#]	1416.67 ± 60.57 [#]
可舒胶囊低剂量组	10	66.95 ± 9.64**	1280.93 ± 110.48**
可舒胶囊高剂量组	10	49.90 ± 9.37**	1197.54 ± 102.02**
可舒胶囊中剂量组	10	30.93 ± 10.98* [#]	1156.32 ± 239.65* [#]

注: 与模型组比较, * $P < 0.01$; 与正常对照组比较, [#] $P < 0.01$

3 讨 论

酒精性肝病在我国的发病率逐年上升, 严重危害人们的健康。血清转氨酶水平是临床反映肝细胞损伤的敏感指标。本实验模型组的 ALT 和 AST 较正常对照组明显升高, 说明酒精和高脂饲料叠加所诱导的酒精性肝损伤造模成功。

酒精性肝损伤的致病因素为长期大量的酒精摄入。但其发病机制尚不完全清楚。研究证实, 长期酒精摄入可以使肝组织中 NF-κB 活化, 活化后的 NF-κB 进入细胞核内与多种炎症因子启动子区域中 κB 序列结合, 促进炎症细胞因子(TNF-α、L-1、IL-2、IL-6 等)、黏附分子以及 NO 合酶等的转录, 引起肝细胞的进一步炎症、坏死、凋亡和纤维化形成^[8-10]。此外, 酒精在肝脏中代谢产生了大量自由基, 当超出了机体的清除能力, 则可抑制脂肪酸氧化, 使肝内脂肪蓄积, 又可导致肝细胞膜脂质过氧化, 造成肝细胞损伤。同时, 这些活性氧会使内毒素水平升高, 炎症介质释放, 这些物质又都可以使 NF-κB 活化, 进而产生大量炎性介质, 发挥炎性级联放大作用, 加重肝脏损害^[11]。

TNF-α 是最关键的促炎介质, 对 NF-κB 的活化起正反馈调节作用, 它既是 NF-κB 的激活物, 也是其激活后的产物。TNF-α 一方面具有直接的细胞毒作用, 引起肝细胞坏死, 另一方面又可引起微循环障碍导致肝细胞坏死, 同时, 还与其他炎性因子如 IL-6 相互激发, 引起级联放大反应, 进一步加重肝损伤。

中医药治疗酒精性肝损伤可以从多环节、多靶点调节机体生理平衡, 且不良反应相对较小, 近年来已逐渐得到认可^[12]。本实验结果表明, 经可舒胶囊干预可抑制肝损伤造成的转氨酶升高。可舒胶囊临床用于治疗酒精性肝损伤疗效明确。与对照组相比, 急性酒精性肝损伤大鼠血清 NF-κB 和 TNF-α 含量明显升高, 引起炎性损伤。与模型组相比, 应用

可舒胶囊后,各剂量组血清中 NF- κ B 和 TNF- α 水平含量明显降低,且呈一定的剂量反应关系。通过抑制 NF- κ B 的激活,减少炎症因子的释放,发挥抗炎及抗凋亡作用,从而有效防治酒精诱导的肝脏损伤,改善肝功能指标可能是可舒胶囊防治酒精性肝病的作用机制之一。

【参考文献】

[1] 王金萍,曾明,徐娟.可舒胶囊对小鼠酒精肝损伤的影响[J].中国实验方剂学杂志,2004,10(6):64-65.
[2] 曾明,徐娟,王金萍,等.可舒胶囊对小鼠急性酒精中毒作用的影响[J].中国药房,2005,19(9):664-666.
[3] Cheng Q, Lee HH, Li Y, et al. Upregulation of Bcl- x and Bfl-1 as a potential mechanism of chemoresistance, which can be overcome by NF-kappa B inhibition[J]. Oncogene, 2000, 19(42):4936-4940.
[4] Tak PP, Firestein GS. NF-kB: a key role in inflammatory diseases[J]. J Clin Invest, 2001, 107(1):7-11.
[5] 楼希文,孙绍刚,王琛.转导因子 NF- κ B 的核内活性调控[J].细胞学杂志,2009,31(6):741-748.
[6] Kohn G, Wong H, Bshesh K, et al. Heat shock inhibits TNF-in-

duced ICAM-1 expression in human endothelial cells via I kappa kinase inhibition[J]. Shock, 2002, 17(2): 91-97.
[7] Wang CY, Guttridge DC, Mayo MW, et al. NF- kappa B induces expression of Bcl- 2 homologue A1/Bf-1 to preferentially suppress chemotherapy induced apoptosis[J]. Mo Cell Biol, 1999, 19(9): 5923-5929.
[8] 王春妍,范玉强,迟宝荣,等.核因子- κ B 及其下游因子 TNF- α 、Bcl-2 在急性肝损伤中的作用及机制[J].世界华人消化杂志, 2008, 16(25):2804-2808.
[9] Takahiro W, Hirofumi J, Jiahuai HU, et al. Synergistic activation of NF- κ B by nontypeable haemophilus in fluenzae and tumor necrosis factor- α [J]. PNAS, 2004, 101(10):3563-3568.
[10] 陈博婷. NF- κ B 的结构和功能研究及与酒精性肝病的关系[J].胃肠病学和肝病学杂志,2009,18(1):78-82.
[11] A Itavilla D, Saitta A, Squadrito G, et al. Evidence for a role of nuclear factor-kappa B in acute hypovolemic hemorrhagic shock[J]. Surgery, 2002, 131(1):50-58.
[12] 李海燕,李夏,金向群,等.黄芩苷对大鼠慢性酒精性肝损伤的影响[J].中国实验方剂学杂志,2008,14(6):58-60.

(收稿日期:2012-03-28;修回日期:2012-06-21)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)

· 个 案 ·

口服克林霉素胶囊致麻疹样药疹 1 例

何建伟,周卫

【关键词】 克林霉素胶囊;口服;麻疹样药疹
【中图分类号】 R758.25 【文献标志码】 B
【文章编号】 1672-271X(2013)01-0023-01

1 病例报告

患者男,22岁。因咽痛2d来我所门诊。既往无药物过敏史。体查:体温37℃,心率78次/min,血压115/77 mm-Hg,咽部充血,双侧扁桃体I°肿大,左扁桃体可见白色脓点,心肺听诊正常,腹部平软,无压痛。考虑急性扁桃体炎。给予口服克林霉素胶囊(常州兰陵制药厂)治疗,4次/d,2粒/次。第4天出现大量皮疹来所复诊,无胸闷、胸痛,无呼吸困难。体查:颈胸腹部可见大片麻疹样药疹,血压115/75 mm-Hg,心率76次/min,律齐;双肺听诊正常,心电图正常。考虑迟发型(IV型)超敏反应。诊断:麻疹样药疹。给予地塞米松10 mg加入5%葡萄糖注射液250 ml静脉滴注,1次/d,口服氯苯那敏片4 mg,2次/d。第3天皮疹消退,改为地塞米松5 mg加入5%葡萄糖注射液250 ml静脉滴注后停药。

2 讨论

药疹的发生均与变态反应有关。变态反应性药疹的发病有一定的潜伏期,初次用药一般需4~20 d后才出现临床表现,已致敏者如再次用药,则数分钟至24 h内即可发生^[1]。

克林霉素是林可霉素的半合成衍生物。对革兰阳性菌具有较高抗菌活性,常用于治疗呼吸道、关节和软组织感染。克林霉素注射剂引起的过敏反应以往有过报道,但口服剂型引起的过敏反应较少见。本例口服克林霉素胶囊后第4天出现麻疹样药疹属IV型超敏反应,提示临床应用不易引起过敏反应的抗生素时,亦要注意发生过敏反应的可能,应注意用药的全程监控,确保用药安全。

【参考文献】

[1] 张学军.皮肤性病学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2005:111.

(收稿日期:2012-07-23)

(本文编辑:张仲书)