

- ods to determine water absorption in rat single-pass intestinal perfusion model [J]. *AAPS Pharm Sci*, 2001, 3: 25-32.
- [4] Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, et al. Pharmacological and clinical basis of treatment of familial mediterranean fever (FMF) with colchicine or analogues; An Update [J]. *Curr Drug Targets-Inflamm Allergy*, 2005, 4: 117-124.
- [5] Ungell A L, Nylander S, Bergstrand S, et al. Membrane transport of drugs in different regions of the intestinal tract of the rat [J]. *J Pharm Sci*, 1998, 87: 360-366.
- [6] Valanzuela B, Cher A, Carretero P, et al. Profile of P-glycoprotein distribution in the rat and its possible influence on the salbutamol intestinal absorption process [J]. *J Pharm Sci*, 2004, 93: 1641-1648.
- [7] Nakayama A, Eguchi O, Hatakeyama M, et al. Different absorption behaviors among steroid hormones due to possible interaction with P-glycoprotein in the rat intestine [J]. *Biol Pharm Bull*, 1999, 22: 535-538.
- [8] Fagerholm U, Johansson M, Lennernas H. Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum [J]. *Pharm Res*, 1996, 13: 1336-1342.
- [9] Geraldine M F, Myriam R, William J, et al. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of coicichine in healthy volunteers after single and multiple doses [J]. *J Clin Pharmacol*, 1996, 36: 874-883.
- [10] Sabouraud A, Chappey O, Dupin T, et al. Binding of colchicine and thiocolchicoside to human serum proteins and blood cells [J]. *Intl Clin Pharmacol Ther*, 1994, 32: 429-432.

大黄素对大鼠肝移植排斥反应作用的时机选择

杨 潇, 林胜璋*, 荆 河, 徐贤纲, 童洪飞

(温州医学院附属第二医院 外科, 浙江 温州 325027)

摘要:目的 探讨大黄素对大鼠肝移植术后排斥反应作用的最佳时机。方法 以 Wistar 大鼠为供者, SD 大鼠为受者, 建立大鼠原位肝移植模型。按照给予大黄素的时间不同, 将模型动物随机分为4组, 每组12只。A组作为对照组, B、C、D 3组分别于术前8d至手术当天、术前4d至术后4d、术后1-8d以ip给予大黄素50.0 mg/(kg·d)。观察各组大鼠存活时间和移植肝组织病理变化, 并确定排斥活动指数(RAI)。结果 D组术后受者存活时间为(25.3±3.2)d, 比其他3组明显延长($P<0.05$); D组移植肝的RAI为6.12±0.55, 比其他3组明显减轻($P<0.05$)。结论 于肝移植术后1~8d给予大黄素对大鼠移植肝的排斥反应有明显抑制作用, 能显著延长移植大鼠的存活时间。

关键词: 大黄素; 肝移植; 移植排斥; 给药时机

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)05-0740-03

大黄素(emodin)属蒽醌类衍生物, 是蓼科植物提取的有效单体, 与大黄有许多相似的药理作用, 如抗肿瘤、抗炎、抑菌、抑制胰酶活性、保护肝肾功能等^[1,2]。体外实验证实, 大黄素对脂多糖刺激下单个核细胞释放细胞因子有显著抑制作用^[3], 也能抑制由内毒素诱导的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6 (IL-6)、IL-1及IL-8等炎症细胞因子的分泌, 并能抑制淋巴细胞活化后的克隆扩增, 从而进一步影响免疫激活的后续环节。前期研究还发现^[4], 大黄素对大鼠肝移植后的急性排斥反应(acute rejection, ACR)有抑制作用。本研究应用大鼠原位肝移植模型来探讨应用大黄素的最佳时机。

1 材料与方法

1.1 实验动物: 供体为雄性 Wistar 大鼠, 体质量180~230 g; 受体为 SD 大鼠, 体质量220~260 g, 均

由温州医学院实验动物中心提供, 饲养条件符合 SPF 标准。供体食水不限, 受体手术前12h禁食不禁水。

1.2 仪器和药品: 显微器械手术包, 微血管钳, 8-0无损伤手术缝线, 聚乙烯塑料管制成的门静脉套管和肝下下腔静脉套管, 硬膜外麻醉导管制成的肝道支架管。大黄素购自西安华萃生物技术有限公司, 批号为SH20060612, 质量分数为98%。

1.3 模型制备: 按文献介绍的改良双套管法进行肝移植^[5]。其中供体手术采用腹主动脉灌注方式, 修剪供肝, 安装好门静脉套管后, 经门静脉再次灌注。受体手术, 肝动脉不予以重建, 肝上下腔静脉连续缝合进行吻合, 门静脉和肝下下腔静脉采用套管套接, 胆道用自制支架管重建。建立稳定的 Wistar 大鼠到 SD 大鼠原位肝移植模型后进行正式实验。

1.4 分组与处理: 将成模 SD 大鼠随机分为4组,

收稿日期: 2007-09-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30572395)

作者简介: 杨 潇(1982—), 男, 湖北荆州人, 医师, 硕士研究生, 主要研究方向为肝胆胰外科基础与临床。

* 通讯作者 林胜璋 E-mail: wzf21sz@163.com

每组 12 只,对照组(A 组)及按不同时间进行干预的给药组(B、C、D 组)。B 组于术前 8 d 至手术当天给药;C 组于术前 4 d 至术后 4 d 给药;D 组于术后 1~8 d 给药。各组均采用 ip 给予大黄素,用药剂量为前期研究得到的最佳剂量 50.0 mg/(kg·d)^[4]。

1.5 观察指标:移植术后第 7 天,每组随机处死 6 只大鼠,取肝脏作组织病理检查,其余大鼠留作观察生存时间。

1.6 病理标本的获得与观察方法:将肝脏标本用 10% 的中性福尔马林液固定,石蜡包埋,切片,HE 染色,光镜下观察移植肝排斥反应的程度,并采用 Banff 分级方案确定排斥活动指数(RAI)^[6]。该方案将汇管区炎症、胆道炎症/损伤、静脉内皮细胞炎症 3 项病变按各自的危害程度分别予以 1~3 分,3 项分值的总和称为 RAI。RAI 总积分为 9 分,RAI<3 分为非确定型 ACR,3~5 分为轻度 ACR,5~7 分为中度 ACR,7~9 分为重度 ACR。

1.7 统计学处理:计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 12.0 统计软件进行分析。

2 结果

2.1 不同时机给大黄素对肝移植大鼠存活时间的影响:各组肝移植大鼠存活时间见表 1。结果显示,D 组大鼠存活时间比其他 3 组明显延长($P<0.05$),

表 1 各组肝移植大鼠的存活时间($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Survival time of recipients in every group

of rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	存活时间/d	组别	存活时间/d
A	15.6±2.1	C	15.8±2.0
B	15.3±2.2	D	25.3±3.2*

与其他 3 组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs other three groups

B、C 组与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 不同时机给大黄素对大鼠肝移植排斥程度的影响:组织学观察结果显示,A 组、B 组、C 组的移植肝发生了严重排斥反应。A 组表现为肝细胞索状排列紊乱,可见气球样变,汇管区炎性细胞浸润,胆管内皮有坏死、脱落。B 组表现为汇管区炎性细胞浸润,血管内膜损伤,有明显出血和肝细胞坏死。C 组表现为小叶结构破坏,肝细胞排列紊乱,汇管区大量炎性细胞浸润,大片肝细胞坏死。D 组仅呈中度排斥反应,表现为肝细胞索状排列基本整齐,肝细胞浊肿;汇管区有少量炎性细胞浸润,胆管内皮基本完整,血管轻度扩张充血。病理结果见图 1。

各组移植肝的 RAI 见表 2。D 组大鼠的 RAI 明显低于其他 3 组($P<0.05$),B 组、C 组与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

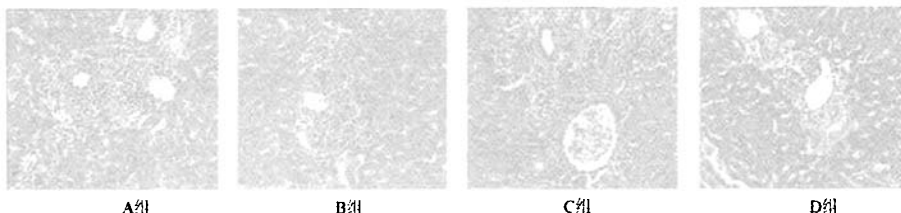


图 1 各组大鼠移植肝病理结果

Fig. 1 Pathologic results of transplanted liver of recipients in every group of rats

表 2 各组大鼠移植肝 RAI ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 2 RAI of transplanted liver in recipient

in every group of rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	RAI	组别	RAI
A	8.45±0.78	C	8.33±0.62
B	8.58±0.64	D	6.16±0.55*

与其他 3 组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs other three groups

3 讨论

肝脏虽然是免疫特殊器官,但肝移植术后仍然存在着移植免疫排斥反应。因此,合理应用免疫抑制剂控制排斥反应在肝移植中有着举足轻重的作用。目前,临床上常用的药物如环孢菌素 A(CsA),

FK506 等不良反应相当明显^[7]。近年来,国内外关于中药及其有效成分用于移植术后的研究较为活跃,也取得了一定的成果^[4,8]。

肝脏移植后 ACR 主要是由 T 淋巴细胞介导的细胞免疫应答^[9]。这一免疫反应可分为 3 个阶段:受体初始 T 细胞识别异体抗原,机体释放炎症细胞因子;T 细胞活化、增殖;效应阶段,即移植体损伤。另外,肝移植后具有供体源性的过客细胞从移植肝游走到宿主的末梢淋巴组织(脾脏)的现象^[10],提示了该细胞不仅启动了排斥反应,而且也提示它有可能促进了宿主形成免疫耐受。根据上述理论,大黄素如果能阻断移植免疫应答过程中细胞因子的释放,

抑制淋巴细胞的增殖,或作用于过客细胞促进了宿主形成免疫耐受,就能够有效地起到抗排斥反应的作用,延长移植存活时间。

本研究利用大鼠原位肝移植模型观察大黄素对肝移植 ACR 作用的时机选择。实验结果显示,其抑制排斥反应作用和给药时间有关。手术前 8 d 给药组(B组)和手术前 4 d 至术后 4 d 给药组(C组)的存活时间分别与对照组相比无明显延长,均属于排斥反应模型的术后生存期,提示于这两个时间段给予大黄素对排斥反应影响不大。而术后 8 d 给药组,肝移植大鼠存活时间与对照组相比则明显延长,提示作用发生在排斥反应期间,作用方式可能为直接抗排斥反应或者减轻排斥反应的严重程度。

Banff 分级方案是国际移植学会制订的肝移植术后(ACR)组织病理学诊断标准^[6]。本研究中,B组和C组RAI均为8分以上,发生了重度ACR,两组与对照组RAI的差异均无统计学意义;而D组RAI则为 6.16 ± 0.55 ,仅发生了中度ACR,与对照组相比差异显著。该结果从组织病理学的角度证实了术后1~8d给予大黄素对大鼠移植肝的排斥反应有明显抑制作用。至于具体的作用机制,有待今后进一步研究。

参考文献:

- [1] Huang Q, Shen H M, Shui G, *et al.* Emodin inhibits tumor adhesion through disruption of the membrane lipid raft-associated integrin signaling pathway [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(11): 5807-5815.
- [2] Basu S, Ghosh A, Hazra B. Evaluation of the antibacterial activity of *Ventilago madraspatana* Gaerin, *rubia cordifolia* Linn and *Lantana camara* Linn: isolation of emodin and physcion as active antibacterial agents [J]. *Phytother Res*, 2005, 19(10): 888-894.
- [3] Kuo Y C, Tsai W J, Meng H C, *et al.* Immune responses in human mesangial cells regulated by emodin from *Polygonum hypoleucum* Ohwi. [J]. *Life Sci*, 2001, 68(11): 1271-1286.
- [4] 林胜璋,徐贤绸,童洪飞,等.大黄素对大鼠肝移植排斥反应的抑制作用[J].中华器官移植杂志,2007,28(3): 147-149.
- [5] 郑树森.肝脏移植[M].北京:人民卫生出版社,2001.
- [6] An International Panel. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document [J]. *Hepatology*, 1997, 25(3): 658-663.
- [7] 黄东胜,郑树森,徐晓,等.肝移植术后免疫抑制剂的替换应用[J].中华器官移植杂志,2002,23(4): 197-199.
- [8] 戚峰,王鹏志,朱理玮,等.中华眼镜蛇蛇毒及复方丹参抑制异种免疫排斥的实验研究[J].中草药,2001,32(12): 1106-1108.
- [9] Junge G, Tullius S G, Klitzing V, *et al.* The influence of late acute rejection episodes on long-term graft outcome after liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(4): 1716-1717.
- [10] Bishop G A, Sun J, Decruz D J, *et al.* Tolerance to rat liver allografts: II. Donor cell migration and tolerance-associated cytokine production in peripheral lymphoid tissues [J]. *J Immunol*, 1996, 156(12): 4925-4931.

芩百浓缩丸体内外抗肺炎支原体作用的实验研究

王伟明^{1,2},张俊威¹,许庆瑞¹,张树明¹

(1. 黑龙江省中医研究院中药研究所,黑龙江 哈尔滨 150036; 2. 黑龙江中医药大学药学院,黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要:目的 研究复方中药芩百浓缩丸的体内外抗肺炎支原体作用。方法 采用微量稀释法检测芩百浓缩丸的体外最小抑菌浓度(MIC);采用滴鼻法建立大鼠肺炎支原体感染模型,以PCR检测造模情况,以细菌培养、器官指数测定、病理学观察评价药物疗效。结果 芩百浓缩丸的MIC为100 μg/mL,能降低感染动物体温和肺指数,提高胸腺指数,减轻肺组织的病理组织学改变。结论 芩百浓缩丸在体内外均具有抗肺炎支原体作用。

关键词:芩百浓缩丸;肺炎支原体;MIC

中图分类号:R286.4

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)05-0742-04

肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*)是呼吸系统感染最常见的病原体之一,感染主要见于儿童和青年人(约占71%),其分布呈全球性,全年都有散发感染。在我国支原体肺炎在小儿肺炎中的发生率平均约为25%,而在学龄儿童中有时可达

50%~75%^[1]。在中医理论上,支原体肺炎归属为“风温”病范畴。芩百浓缩丸(由黄芩、百部、紫菀等中药组成)是用于治疗支原体肺炎的中成药,在多年的临床实践中取得了良好的疗效。现通过体外抗菌和动物实验方法对芩百浓缩丸治疗支原体肺炎的

收稿日期:2007-12-14

基金项目:国家中医药管理局新药开发专项基金资助项目(DIX055B)

作者简介:王伟明(1966—),女,黑龙江省哈尔滨市人,黑龙江省中医研究院副院长,研究员,博士生,长期从事中药新药研发工作。

Tel/Fax: (0451) 55665478 E-mail: yjs-163163@163.com

大黄素对大鼠肝移植排斥反应作用的时机选择

作者：[杨潇](#)，[林胜璋](#)，[荆河](#)，[徐贤绸](#)，[童洪飞](#)
作者单位：[温州医学院附属第二医院外科, 浙江, 温州, 325027](#)
刊名：[中草药](#) **ISTIC** **PKU**
英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年，卷(期)：2008, 39 (5)

参考文献(10条)

1. [Huang Q;Shen H M;Shui G Emodin inhibits tumor adhesion through disruption of the membrane lipid raftassociated integrin signaling pathway](#)[外文期刊] 2006(11)
2. [Basu S;Ghosh A;Hazra B Evaluation of the antibacterialactivity of Ventilago madraspatana Gaerin, rubia cordifolia Linn and Lantana camara Linn:isolation of emodin and physcion as active antibacterial agents](#)[外文期刊] 2005(10)
3. [Kuo Y C;Tsai W J;Meng H C Immune responses in human mesangial cells regulated by emodin from Polygonum hypoleucum Ohwi](#)[外文期刊] 2001(11)
4. [林胜璋;徐贤绸;童洪飞 大黄素对大鼠肝移植排斥反应的抑制作用](#)[期刊论文]-[中华器官移植杂志](#) 2007 (03)
5. [郑树森 肝脏移植](#) 2001
6. [An International Panel Banff schema for grading liver allograft rejection:an international consensus document](#)[外文期刊] 1997(03)
7. [黄东胜;郑树森;徐骁 肝移植术后免疫抑制剂的替换应用](#)[期刊论文]-[中华器官移植杂志](#) 2002 (04)
8. [威峰;王鹏志;朱理玮 中华眼镜蛇蛇毒及复方丹参抑制异种免疫排斥的实验研究](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2001 (12)
9. [Junge G;Tullius S G;Klitzing V The influence of late acute rejection episodes on long-term graft outcome after liver transplantation](#)[外文期刊] 2005(04)
10. [Bishop G A;Sun J;Decruz D J Tolerance to rat liver allografts:III. Donor cell migration and tolerance-associated cytokine production in peripheral lymphoid tissues](#) 1996(12)

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200805034.aspx