

般医生和患者都难以预料到的是,不少药物还能引起与治疗目的截然相反的作用。其机理比较复杂,多由于药不对症、剂量过大、用药过久、用药骤停,或是药物受其它因素的影响,或是病人体质特异所致的药物反应等因素所致。广大医务工作者了解和重视药物的矛盾效应对减少误诊误治事件的发生具有重要的意义。

参考文献:

- [1] 解 斌,朱惠芳主编. 合理用药问答[M]. 北京:人民卫生出版社,1993:92.
[2] 尚爱民,周贵民. 异丙嗪致过敏性休克[J]. 药物不良反应杂志,2001,3(4):253.

- [3] 曲淑媛,刘锦华,郑春梅. 葡萄糖酸钙致过敏性休克1例报告[J]. 锦州医学院学报,1992,13(5):10.
[4] 杜东升. 药物过敏性休克[J]. 中级医刊,1980,1(2):60.
[5] 谭次娥. 抗菌药物致药热12例临床分析[J]. 药物不良反应杂志,2001,3(3):151.
[6] 刘战云,张宝善,徐士明,等. 再谈氯氮平副反应[J]. 临床精神医学杂志,1996,6(6):367.
[7] 范悦斌,李 宁,孙 剑,等. 精神药物较少见的副反应[J]. 临床精神医学杂志,1995,5(6):345.
[8] 王升声,史亦丽. 消炎痛与别嘌醇合用引发不良反应[J]. 药物不良反应杂志,1999,1(3):180.

收稿日期:2002-01-23

木瓜中四个三萜类化合物对单核细胞产生白介素-6的影响

毛峻琴¹, 程晓莉²(1. 解放军第85医院药剂科, 上海 200003; 2. 69245部队卫生队, 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的:研究木瓜中4个三萜类化合物对(LPS)诱导单核-巨噬细胞产生白细胞介素-6(IL-6)的影响。**方法:**以人单核-巨噬细胞株 U₉₃₇ 细胞株为对象,用 LPS 诱导 U₉₃₇ 细胞产生 IL-6,采用 ELISA 法考察木瓜中4个三萜类化合物桦木酸、齐墩果酸、乙酰熊果酸、乙酰坡模醇酸对 LPS 诱导 U₉₃₇ 细胞产生 IL-6 的影响。**结果:**(LPS)(10⁻³~10⁻¹g/L)可剂量依赖性地刺激 U₉₃₇ 细胞产生 IL-6;齐墩果酸、桦木酸、乙酰熊果酸可显著抑制 LPS 诱导 U₉₃₇ 细胞产生 IL-6(P<0.05),抑制作用由强到弱的顺序为:齐墩果酸、桦木酸、乙酰熊果酸;抑制率分别为 86.9%,80.2%,77.2%;乙酰坡模醇酸对 LPS 诱导 U₉₃₇ 细胞产生 IL-6 无显著影响。**结论:**木瓜中三萜类化合物桦木酸、齐墩果酸、乙酰熊果酸对 LPS 刺激 U₉₃₇ 细胞产生 IL-6 有抑制作用。

关键词 木瓜;白细胞介素-6;单核细胞

中图分类号:R96 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-0111(2002)04-0222-03

木瓜系蔷薇科木瓜属植物,有除湿、和脾、舒筋、镇痛、祛痰、顺气、止痢功效,在我国中医临床中应用历史悠久,资源丰富。药理实验表明,木瓜具有抗肿瘤、保肝及抑菌作用,临床上多用于治疗急性病毒性肝炎,疗效显著。目前研究表明免疫损伤在慢性病毒性肝炎的发病机制中具有十分重要的意义,许多细胞因子如 IL-2、IL-6、TNF- α 等,均参与免疫调节并与肝细胞的炎症性损伤密切相关。有报道各种慢性肝病患者血清 IL-6 含量均明显增高^[1,2],本文考察了木瓜中4种三萜类化合物对单核-巨噬细胞产生 IL-6 的影响,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 材料

U₉₃₇细胞株(人单核-细胞株)购自中科院细胞所;木瓜中4个三萜类化合物桦木酸、齐墩果酸、乙酰熊果酸、乙酰坡模醇酸由第二军医大学药学院生

药教研室孙莲娜老师提供。

1.2 试剂与仪器

IL-6 ELISA 测试试剂盒购自晶美生物试剂公司;RPMI1640 培养基,小牛血清,HEPES 均购自华美生物工程公司上海分公司;其他试剂均为市售分析纯。CO₂ 培养箱 Forma Scientific 公司(美国);Multiskan MK3 型酶标仪 Labsystems Dragon 公司(荷兰)。

1.3 方法

1.3.1 U₉₃₇ 细胞培养:详见文献^[3],U₉₃₇ 细胞在含 10% 小牛血清的 RPMI 1640 培养液中培养,每隔 3d 换液传代。

1.3.2 IL-6 标准曲线的绘制:取 IL-6 标准品配成浓度分别为 1000,500,250,125,62.5,31.25,15.625 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 溶液,参照 IL-6 ELISA 测试试剂盒步骤操作,Multiskan MK3 型酶标仪 450nm 测 A 值,绘

制标准曲线。

1.3.3 LPS 刺激 U_{937} 细胞产生 IL-6 的量效关系: U_{937} 细胞以 2×10^6 cells/ml 浓度铺 24 孔细胞培养板,同时加入 LPS 刺激 24h,测培养液中 IL-6 生成量^[4];LPS 浓度分别为 10^{-1} , 10^{-2} 及 10^{-3} g/l。

1.3.4 LPS 刺激 U_{937} 细胞产生 IL-6 的时效关系: U_{937} 细胞以 2×10^6 cells/ml 浓度铺 24 孔细胞培养板,同时加入 LPS (10^{-3} g/l) 刺激,分别在 2、4、8、12、24、36、48h 搜集细胞培养液,测定 IL-6 生成量。

1.3.5 木瓜中 4 个三萜类化合物对 LPS 诱导 U_{937} 细胞产生 IL-6 的影响: U_{937} 细胞以 2×10^6 cells/ml 浓度铺 24 孔板,加入 LPS (10^{-3} g/L) 刺激,同时分别加入 4 个化合物,共孵育 24h,测定细胞培养液中 IL-6 生成量。

1.3.6 统计学方法:用方差分析进行差异显著性检验。

2 结果

2.1 IL-6 标准曲线

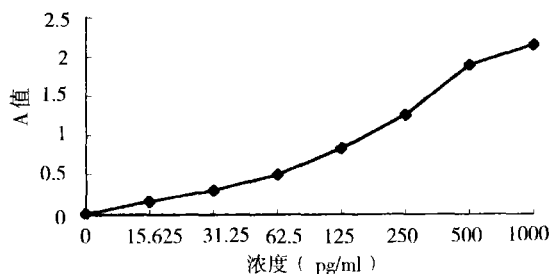


图 1 IL-6 标准曲线

2.2 LPS 和 IL-6 的量效关系

表 1 LPS 刺激 U_{937} 细胞产生 IL-6 的量效关系 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

	A 值	IL-6 (pg/ml)
空白	0	0
LPS 10^{-3} g/l	0.549 ± 0.007	66.63 ± 0.67
LPS 10^{-2} g/l	1.578 ± 0.019	350.47 ± 1.81
LPS 10^{-1} g/l	1.851 ± 0.081	509.64 ± 7.71

由表 1 可知 LPS 刺激 U_{937} 细胞 24h 产生 IL-6 有较好的量效关系,浓度为 10^{-3} g/l 时即有较明显的刺激作用,可诱导 IL-6 产生的量为 66.63pg/ml,故后继实验均采用该浓度。

2.3 LPS 和 IL-6 的时效关系

由 LPS 刺激 U_{937} 细胞产生 IL-6 的时效关系曲线可见,LPS 10^{-3} g/l 刺激 U_{937} 细胞产生 IL-6,2h、4h 产生量较少,8h 产生量开始增加,24h 后变化不大,几乎达坪值,48h 产生量开始降低。

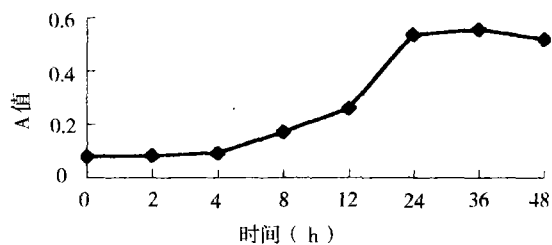


图 2 LPS 刺激 U_{937} 细胞产生 IL-6 的时效关系曲线

2.4 诱导 U_{937} 细胞产生 IL-6 的影响

表 2 木瓜三萜类化合物对 LPS 诱导 U_{937} 细胞产生 IL-6 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

	A 值	IL-6 (pg/ml)
溶剂对照	0.52 ± 0.016	63.07 ± 1.52
桦木酸	$0.13 \pm 0.022^*$	$12.48 \pm 2.1^*$
齐墩果酸	$0.087 \pm 0.006^*$	$8.29 \pm 1.9^*$
乙酰熊果酸	$0.151 \pm 0.03^*$	$14.39 \pm 2.86^*$
乙酰坡模醇酸	0.44 ± 0.038	54.01 ± 3.62

注:①桦木酸、齐墩果酸、乙酰熊果酸、乙酰坡模醇酸的浓度均为 10^{-4} g/L;

②与溶剂对照比较, * $P < 0.05$

由表 2 可见,桦木酸、齐墩果酸、乙酰熊果酸可显著抑制 LPS 诱导 U_{937} 细胞产生 IL-6,齐墩果酸的抑制作用最强,抑制率为 86.9%;其次为桦木酸、乙酰熊果酸,抑制率分别为 80.2% 和 77.2%;而乙酰坡模醇酸对 LPS 诱导 U_{937} 细胞产生 IL-6 的抑制率为 14.4%,与溶剂对照相比无显著性差异。

3 讨论

文献报道,对四氯化碳引起的大鼠急性肝损伤病理模型给予 10% 木瓜混悬液治疗,有减轻肝细胞坏死,促进肝细胞修复作用,还可显著降低 SGPT。单味木瓜制成的冲剂临床治疗急性病毒性黄疸型肝炎,取得良好疗效。另有报道木瓜舒肝冲剂对肝炎总有效率为 95.1%,对慢性肝炎也有一定疗效,改善临床症状及肝功能效果优于肝保胶囊^[4]。木瓜治疗慢性肝炎的机制研究少见报道。

病毒性肝炎的发病机制相当复杂,包括病毒和宿主两方面原因。目前认为,病毒性肝炎的发病机制与肝炎病毒侵袭肝细胞后导致的免疫应答及免疫调节紊乱有一定关系。

IL-6 是由多种免疫细胞分泌的细胞因子,具有十分活跃的生物活性,在调节免疫网络中起着关键作用。在正常情况下,血清 IL-6 在体内浓度较低,具有调节免疫应答、使肝细胞生长等作用;在病理条件下,由于病毒感染使机体细胞因子网络失调,则 IL-6 产生水平改变。肝炎病毒感染可激活

肝内皮细胞、枯否细胞、浸润的单核-巨噬细胞产生 IL-6;慢性肝炎时肝组织中浸润大量的淋巴细胞及非淋巴细胞均可产生 IL-6 等细胞因子,过量的细胞因子可促进肝内的炎症反应,介导肝细胞损伤,诱导肝内各类细胞的分化与增殖,可能刺激肝脏胶原纤维增生,肝脏纤维化。

本文研究结果表明,LPS 刺激 U_{937} 细胞可产生 IL-6,而木瓜中三萜类化合物桦木酸、齐墩果酸、乙酰熊果酸对 LPS 诱导单核-巨噬细胞产生 IL-6 均具有显著的抑制作用,可能是木瓜抗慢性肝炎的机制之一;桦木酸、齐墩果酸、乙酰熊果酸是木瓜中治疗慢性病毒性肝炎的部分有效成分,对防止肝细胞

坏死具有重要意义。

参考文献:

- [1] 汪毅,李谨革,潘蕾,等.血清白细胞介素-6、透明质酸评价丹参治疗慢性肝炎的意义[J].军医进修学院学报,1999,20(4):290.
- [2] 吴文辉,张武英.慢性肝病患者血清白细胞介素-6的测定及其临床意义[J].广东医学院学报 1999,17(3):248.
- [3] 杨红,陆幸妍,黄树林. IL-6 与 TGF_{β} mRNA 不同时间表达水平的关系[J].广东药学院学报,1995,11(4):247.
- [4] 川原伟.木瓜舒肝冲剂治疗急性黄疸型肝炎的临床疗效分析[J].中草药,1989,20(2):4,广东医学院学报,1999,17(3):248.

收稿日期:2001-12-22

灰指灵药膏皮肤毒性及过敏性试验观察

傅承清,白钰,张晋云(贵州省电力医院,贵阳 550002)

摘要 **目的:**评价灰指灵(主含间苯二酚、升华硫、水杨酸等)药膏的皮肤安全性。**方法:**常规急性毒性试验和皮肤刺激性试验。**结果:**灰指灵药膏对大鼠完整皮肤,破损皮肤均无急性毒性反应,也不影响伤口愈合,对大鼠亦无长期皮肤毒性反应。对豚鼠皮肤一次和多次涂药均有刺激性,均属中度刺激性。对豚鼠未产生皮肤过敏反应。**结论:**本制剂无毒性,可供甲真菌病、手足癣、患者使用。

关键词 灰指灵药膏;毒性;刺激性;过敏性试验

中图分类号:R99 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-0111(2002)04-0224-03

The observation toxicity and hypersensitive test of Hueizhilin ointment to skin

FU Cheng-qing, BAI Yu, ZHANG Jin-yun (Guizhou Electricity Power Hospital, Guiyang 550002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate safety for skin of Hueizhilin ointment which contains resorcinol, sulfur, salicylic acid, et al. **METHODS:** Acute toxicity test and skin hypersensitive test were used. **RESULTS:** Hueizhilin ointment had no acute toxicity and chronic toxicity to rat skin. But It had middle irritation to rat skin. No hypersensitive reaction be taken place during treatment. **CONCLUSION:** Hueizhilin ointment has no toxicity to the skin. It can be used in patients with onychomycosis, tinea manus and pedis.

KEY WORDS Hueizhilin; toxicity; irritation; hypersensitivity

灰指灵药膏为我院研制的一种主要治疗甲真菌病(灰指甲)及手足癣的软膏制剂,由间苯二酚、升华硫、水杨酸等组成。药效学抗真菌实验表明,具有抑制和杀真菌,溶解角质,作用迅速等特点。为了保证用药安全有效,对灰指灵药膏进行了皮肤急性毒性试验、皮肤刺激性、皮肤过敏性试验。

1 试验材料

1.1 动物 wistar 大鼠,体重 190~220g;豚鼠,体重

250~300g。均由贵阳医学院药理教研室提供。

1.2 药物灰指灵药膏(贵州省电力医院提供,批号 200105018)对照用凡士林。

2 方法与结果

2.1 大鼠完整皮肤急性毒性试验

wistar 大鼠 40 只,体重 190~220g,雌雄各半,随机分为 4 组,每组 10 只,先在背部皮肤上去毛 $6\text{cm} \times 7\text{cm}$,第 2 犬在去毛皮肤上涂药。药 1 组涂