

参考文献

- Chávez – Tapia NC, Méndez – Sánchez N, Uribe M. Role of nonalcoholic fatty liver disease in hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Hepatol*, 2009, Suppl 1:S34 – 39
- 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(3):167 – 170
- 孙林林, 石军, 郝菁华, 等. 高脂饮食致大鼠非酒精性脂肪性肝炎肝纤维化模型的建立[J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(3):254 – 257
- Raghow R, Yellaturu C, Deng X, *et al.* SREBPs; the crossroads of physiological and pathological lipid homeostasis[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2008, 19(2):65 – 73
- Sweeney TR, Moser AH, Shigenaga JK, *et al.* Decreased nuclear hormone receptor expression in the livers of mice in late pregnancy [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290(6):E1313 – 1320
- Zhang YL, Hernandez – Ono A, Siri P, *et al.* Aberrant hepatic expression of PPARgamma2 stimulates hepatic lipogenesis in a mouse model of obesity, insulin resistance, dyslipidemia, and hepatic steatosis[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(49):37603 – 37615
- Osborne TF. Sterol regulatory element – binding proteins; key regulators of nutrient homeostasis and insulin action[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(42):32379 – 32382
- Felder TK, Klein K, Patsch W, *et al.* A novel SREBP – 1 splice variant: Tissue abundance and transactivation potency[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1731(1):41 – 47
- Laaksonen R, Thelen Karin M, Paiva Hannu, *et al.* Genetic variant of the SREBF – 1 gene is significantly related to cholesterol synthesis in man[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 185(1):206 – 209
- Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver[J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(9):1125 – 1131
- Ide T, Shimano H, Yahagi N, *et al.* SREBPs suppress IRS – 2 – mediated insulin signalling in the liver[J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(4):351 – 357
- Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, *et al.* Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation[J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(11):1098 – 1110
- Jean CF. Peroxisome proliferators – activated receptor activation and high density lipoprotein metabolism[J]. *Am J Cardio*, 2001, 88:24 – 29
- Harano Y, Yasui K, Toyama T, *et al.* Fenofibrate, a peroxisome proliferator – activated receptor alpha agonist, reduces hepatic steatosis and lipid peroxidation in fatty liver Shionogi mice with hereditary fatty liver[J]. *Liver Int*, 2006, 26(5):613 – 620
- Kon K, Ikejima K, Hirose M, *et al.* Pioglitazone prevents early phase hepatic fibrogenesis caused by carbon tetrachloride[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291(1):55 – 61

(收稿日期:2012 – 12 – 06)

(修回日期:2012 – 12 – 12)

鼻康片对变应性鼻炎小鼠模型 Th1/Th2 平衡和血清总 IgE 的影响

黄水仙 李 勇 谢民强 许熠铭 江珊珊 沈 琴

摘 要 **目的** 研究鼻康片对变应性鼻炎模型小鼠血清总 IgE 和 Th1 细胞/Th2 细胞(Th1/Th2)平衡的影响,分析中成药鼻康片抗变应性鼻炎的作用机制。**方法** 24 只 7 周龄 Balb/c 小鼠随机分成空白对照组($n=6$)、模型组($n=6$)、西药对照组($n=6$)、实验组($n=6$)4 组。用卵清蛋白致敏建立实验变应性鼻炎模型,西药对照组和实验组分别给予西替利嗪和鼻康片治疗,疗程结束后应用酶联免疫法(ELISA)测定血清总 IgE、白细胞介素-4(IL-4)和 γ -干扰素(IFN- γ)含量。**结果** 鼻康片可显著降低变应性鼻炎模型小鼠血清 IgE 和 IL-4 的水平,与模型组比较有显著性差异($P<0.05$)。然而 Th1/Th2 的比值和 IFN- γ 的水平明显增高,与模型组比较有显著性差异($P<0.05$)。**结论** 鼻康片可通过降低变应性鼻炎模型小鼠血清 IgE 和 IL-4 的水平,增加 IFN- γ 的水平,调节 Th1/Th2 的平衡来发挥抗变应性鼻炎的作用。

关键词 变应性鼻炎 鼻康片 动物模型 白细胞介素-4 IFN- γ IgE

Effects of Bikang Tablets on Th1/Th2 Balance and IgE in Murine Model of Allergic Rhinitis. Huang Shuixian, Li Yong, Xie Minqiang, Xu Yiming, Jiang Shanshan, Shen Qin. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Hangzhou First People Hospital, Zhejiang 310006, China

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2010A010)

作者单位:310006 杭州市第一人民医院耳鼻喉科(黄水仙、李勇、沈琴);510282 南方医科大学珠江医院(谢民强、许熠铭、江珊珊)

通讯作者:李勇,电子信箱:leeyung828@hotmail.com

Abstract Objective To observe the effects of Bikang tablets on Th1/Th2 balance and IgE in mice model of allergic rhinitis, and analyze the reasons for Bikang tablets anti - allergic rhinitis. **Methods** Twenty four Balb/c mice, 7 weeks old, were randomly divided into four groups: control group, allergic rhinitis model group, drug control group, treatment group. Allergic rhinitis models in mice were established by using ovalbumin intraperitoneal immunization and nasal antigen challenge. Following the allergic rhinitis model successfully prepared, Bikang tablets were used to intervene with modeling animals for two weeks, with xitiliqing being taken as the controlling reagent. By the end of experimental period, serum samples were taken from the animals in each group to detect the levels of total IgE, IL - 4 and IFN - γ , with a comparative analysis among every groups to see the differences in these indicators. **Results** The serum levels of total IgE and IL - 4 were significantly lower in Bikang tablets treating group than those in modeling group ($P < 0.05$), while the serum levels of IFN - γ and Th1/Th2 were significantly higher in Bikang tablets treating group than in modeling group ($P < 0.05$). **Conclusion** Bikang tablets can decrease the serum levels of IgE and IL - 4, and improve the serum levels of IFN - γ and Th1/Th2. It should be possible for Bikang tablets to bring about the therapeutic effect on allergic rhinitis through its regulatory mechanism to recovery the balance of cytokines between the two sets of lymphocytes Th1 and Th2.

Key words Allergic rhinitis; Bikang tablets; Animal models; IL - 4; IFN - γ ; IgE

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是目前全球普遍存在的疾患, 发生率为 10% ~ 25%, 在我国部分中心城市中, 其发生率约为 8.7% ~ 24.1%, 与全球水平相仿, 并有逐年上升的趋势^[1]。虽然, AR 是非致死性疾病, 但严重影响了患者的健康和生活质量。除变应原的特异性免疫治疗之外, 目前 AR 治疗的主要手段是药物控制, 包括抗组胺药、局部鼻用类固醇激素等, 至于中药, 虽然有治疗 AR 有效的报道, 但大多缺乏实验的研究和临床的验证。为了解中药在治疗 AR 中的作用, 笔者选用了临床上治疗鼻炎的中成药鼻康片 (根据其组方适用于 AR 的治疗), 检测了治疗前后造模小鼠血清中总 IgE 和 Th1/Th2 指标的变化, 探讨其对小鼠变应性鼻炎的影响, 以期为临床中医药防治变应性鼻炎提供实验依据。

材料与方法

1. 材料: (1) 实验动物: 清洁级 Balb/c 雄性小鼠, 7 周龄, 15 ~ 18g, 共 24 只, 购于中山大学实验动物中心。(2) 主要试剂及药物: 鸡卵清蛋白 (OVA) 购于美国 Sigma 公司, IL - 4 (产品编号: ELM - IL4 - 001)、IFN - γ (产品编号: ELM - IFNgamma - 001) ELISA 试剂盒均购于美国 RayBiotech 公司。血清总 IgE 试剂盒购于华美 (产品编号: CSB - E07983m)。鼻康片由贵州安康制药有限公司提供。

2. 分组: 24 只小鼠根据体重按随机数字表分为空白对照组、模型组、西药对照组、实验组 4 组, 每组 6 只。

3. 造模及给药: (1) 变应性鼻炎模型的建立: 小鼠适应性饲养 1 周后, 于第 8、15、22 天用 1% OVA 0.2ml 腹腔注射进行基础致敏, 第 22 ~ 28 天用 2% OVA 滴鼻进行激发。(2) 症状评分: 最后一次给药后观察半小时小鼠症状, 并进行评分。鼻部症状评分标准: ①鼻痒: 轻度: 轻擦鼻几次, 1 分; 重度: 抓挠鼻、面不止, 到处擦磨, 2 分; ②连续喷嚏: 1 ~ 3 个 1 分, 4 ~ 10 个 2 分, 11 个以上 3 分; ③清涕: 流至前鼻孔 1 分, 超过前鼻孔 2 分, 流涕满面 3 分。记录时以叠加记分, 总分超过 5 分

者造模成功^[2]。(3) 造模成功后, 药物对照组每天给予西替利嗪灌胃, 剂量为 5mg/kg, 连续 14 天; 实验组给予鼻康片灌胃, 剂量为 350mg/kg, 连续 14 天。

4. 指标检测: 血清总 IgE、IL - 4 和 IFN - γ 的检测行眼眶采血, 离心后收集血清, 置于冰箱 - 20℃ 保存。IgE、IL - 4 和 IFN - γ 根据 ELISA 试剂盒说明书操作, 按标准曲线计算各个标本所测标本的浓度。

5. 统计学方法: 所有数据均采用 SPSS 12.0 进行统计学分析和处理, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验, 3 组计量资料比较采用方差分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 行为学计分: 模型组、西药对照组和治疗组小鼠均激发出典型的变应性鼻炎症状, 如阵发性剧烈抓挠鼻面, 频繁的喷嚏, 大量清涕流出前鼻孔。症状学计分均 > 5 , 表明造模成功, 模型组平均计分为 6.26 ± 0.51 。经过治疗后, 西药对照组和治疗组喷嚏明显减少, 偶有流涕, 抓挠鼻面现象基本消失, 其平均计分别为西药对照组 2.82 ± 0.14 、治疗组 2.95 ± 0.25 , 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组小鼠未出现搔抓鼻面, 流涕, 偶有喷嚏 1 ~ 2 个, 其平均计分为 2.12 ± 0.23 。模型组与空白对照组、西药对照组、治疗组比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。

2. 鼻康片对变应性鼻炎模型小鼠血清总 IgE 的影响: 变应性鼻炎模型小鼠造模成功后, 模型组小鼠血清总 IgE (77.26 ± 8.31) 较空白对照组 (28.12 ± 4.23) 明显升高, 两者比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。而经过西替利嗪和鼻康片治疗后, 两组小鼠鼻痒、喷嚏及流涕等症状得到有效控制, 血清总 IgE 又明显降低, 西药对照组血清总 IgE (31.82 ± 4.14) 及治疗组

(38.95 ± 5.65) 与空白对照组 (28.12 ± 4.23) 比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。

3. 鼻康片对变应性鼻炎模型小鼠血清 IFN- γ 和 IL-4 及 IFN- γ /IL-4 的影响: 变应性鼻炎模型小鼠造模成功后, 模型组小鼠血清 IFN- γ 较空白对照组明显降低, 两者比较有显著性差异 ($P < 0.05$), 经过西替利嗪和鼻康片治疗后, 血清 IFN- γ 又明显升高, 与空白对照组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。模型组小鼠血清 IL-4 较空白对照组明显升高, 两者比较有显著性差异 ($P < 0.05$), 经过西替利嗪和鼻康片治疗后, 血清 IL-4 又明显降低, 与空白对照组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。经西替利嗪和鼻康片治疗后, 西药对照组和治疗组 IFN- γ /IL-4 较模型组明显升高, 差异有显著性变化 ($P < 0.05$) (见表 1)。

表 1 各组小鼠血清 IFN- γ 和 IL-4 及 IFN- γ /IL-4 的比较

组别	n	IFN- γ ($\bar{x} \pm s$)	IL-4 ($\bar{x} \pm s$)	IFN- γ /IL-4
空白对照组	6	18.62 ± 1.93	9.48 ± 0.83	1.96
模型组	6	$9.70 \pm 1.31^*$	$12.28 \pm 1.17^*$	0.79 [*]
西药对照组	6	$11.46 \pm 1.14^\Delta$	$10.20 \pm 1.21^\Delta$	1.12
治疗组	6	$14.84 \pm 1.65^\Delta$	$9.22 \pm 1.04^\Delta$	1.61

与空白对照组、西药对照组、治疗组比较, * $P < 0.05$; 与空白对照组比较, $^\Delta P > 0.05$

讨 论

从经典理论来看, 变应性鼻炎属于 I 型变态反应, 是由于机体致敏后, 变应原再次攻击诱导 IgE 介导肥大细胞脱颗粒引起的一系列生物化学反应。颗粒中释放的主要是炎性介质, 如组胺、缓激肽、慢反应物质等。临床常用抗组胺药、肥大细胞稳定剂、皮质类固醇药物等以阻止或降低介质的释放达到治疗作用。但 I 型变态反应并不能完全解释变应性鼻炎的慢性迁延过程。从免疫学角度来看, 变应性鼻炎是体外环境因素作用于机体导致的异常免疫反应, 造成 Th1 和 Th2 免疫反应失衡而引发的, 以鼻腔黏膜 Th2 免疫反应为主的变应性炎症反应, 其主要的免疫病理学特征是组织中大量表达 Th2 细胞因子的细胞浸润^[3]。Th1 细胞主要分泌白细胞介素 2 (IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ) 和肿瘤坏死因子 (TNF- β) 等, 主要介导细胞免疫反应, 其中 IFN- γ 与变应性鼻炎关系甚为密切。Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10 和 IL-13 等细胞因子, 主要刺激体液免疫反应, 其中 IL-4 与变应性鼻炎关系最为密

切。有研究表明调控细胞因子网络生成和释放与辅助性 T 淋巴细胞有关, Th1 和 Th2 细胞通过所分泌的细胞因子相互调节, 以维持机体免疫功能的平衡^[4]。因此, 增强 Th1 反应、抑制 Th2 反应, 调节变应性鼻炎 Th1/Th2 平衡显得十分重要。虽然变应性鼻炎的发病学研究取得了一定的进展, 但治疗仍然是以抗组胺药、鼻用皮质类固醇激素和白三烯受体拮抗剂等为主, 这是一种对症治疗的干预模式, 能迅速起效, 完全或部分缓解症状。虽然, 临床上在治疗慢性鼻-鼻窦炎时, 笔者观察到一些中成药能够缓解 AR 的症状, 但目前大多都缺乏明确的实验数据的支持。为研究中草药对治疗 AR 的作用, 深入研究其机制, 笔者选择了临床上对缓解 AR 症状有效的鼻康片, 分析了它们的方义, 在动物 AR 模型上进行了研究, 并用血清总 IgE 水平和 IFN- γ 及 IL-4 间的比例来观察鼻康片治疗 AR 的作用。

变应性鼻炎中医称为“鼻鼽”, 早在《素问·气交变大论》中就提到, 是以阵发性发作性鼻痒、喷嚏、流涕为主要特征的鼻病。中医认为本病的病因病机主要为肺气虚寒、脾气虚弱、肾元亏损。中医药在治疗 AR 方面做了大量临床与基础研究, 陈平等^[5]观察小青龙汤和氯雷他定对 AR 患者鼻腔分泌物嗜酸性粒细胞和 IL-4 水平的影响, 发现小青龙汤能减少 AR 患者鼻腔嗜酸性粒细胞数目, 降低血清 IL-4 水平。黄桂锋^[6]研究温肺止流丹对常年变应性鼻炎患者血清 IL-4、IFN- γ 的影响, 结果显示, 温肺止流丹可降低 IL-4 水平, 提高 IFN- γ 水平。鼻康片处方来源于贵州民间, 该处方是人们在与鼻炎疾病作斗争的过程中不断总结逐渐形成现在的处方配伍, 其处方为: 羊耳菊、鱼腥草、绣线菊、薊根、漆姑草、路路通、鹅不食草, 方中有中药也有贵州当地民间的特色草药 (如漆姑草、绣线菊、羊耳菊), 具有清热解毒、疏风消肿、利咽通窍之功效, 用于风热所致的急慢性鼻炎、鼻窦炎。近年来笔者采用该药作为变应性鼻炎患者的辅助治疗药, 在控制症状及预防复发方面均取得良好效果。方中鹅不食草具有抗变态反应活性, 余洪猛等^[7]报告鹅不食草可阻断组胺释放, 鼻黏膜组胺含量明显降低, 嗜酸性粒细胞在外周血、鼻分泌物、鼻黏膜中明显减少。吉晓滨等^[8]成功制备变应性鼻炎豚鼠模型, 发现变应性鼻炎血清组胺含量增高, 而用鹅不食草挥发油滴鼻治疗后, 变应性鼻炎豚鼠血清组胺降低。覃仁安等^[9]研究证明鹅不食草挥发油不仅对小鼠棉球肉芽肿有明显的抑制作用, 对蛋清致大鼠足

趾肿胀也有明显的抑制作用,其抗炎机制与抑制组胺、5-羟色胺的释放有关。刘志刚等^[10]发现用鹅不食草挥发油治疗豚鼠变应性鼻炎模型,显示鼻黏膜上皮结构清晰,细胞器无破坏,嗜酸性粒细胞、肥大细胞的浸润减轻,鼻黏膜的损伤减轻,提示鹅不食草挥发油可能调节细胞免疫,抑制 Th2 细胞及细胞因子的产生,阻止以 Th2-IgE、肥大细胞(嗜碱性粒细胞)-嗜酸性粒细胞为轴心的免疫反应。本次实验研究中,用卵清蛋白致敏建立实验变应性鼻炎模型,以西替利嗪作对照,结果显示,鼻康片可显著降低变应性鼻炎模型小鼠血清 IgE 和 IL-4 的水平,明显增加 IFN- γ 的水平,通过调节 Th1/Th2 的平衡发挥抗变应性鼻炎的作用。

中医药治疗变应性鼻炎是从整体论证,多途径、多层次调节免疫机能平衡,这就是中医药治疗变应性鼻炎的优势。中医药除了在发作期能有效地控制症状,提高生活质量,在缓解期的治疗也多注重于调理机体免疫平衡,防止变应性鼻炎的复发。本文仅从变应性鼻炎模型小鼠血清 IgE、IFN- γ 、IL-4 的水平以及 Th1/Th2 的比值初步探讨了鼻康片治疗变应性鼻炎的机制,而通过什么途径抑制变态反应的发作以及鼻康片对变应性鼻炎患者血清学的影响尚需进一步研究。

参考文献

- 1 Casale TB, Dykewicz MS. Clinical implications of the allergic rhinitis asthma link[J]. Am J Sci, 2004, 327(3): 127-138
- 2 赵秀杰,董震,杨占泉,等.鼻超敏反应实验模型的建立[J].中华耳鼻咽喉科杂志,1993,28(1):17-18
- 3 Baars EW, Savelkoul HF. Citrus/Cydonia comp. can restore the immunological balance in seasonal allergic rhinitis-related immunological parameters in vitro[J]. Mediators Inflamm, 2008, 20:496-497
- 4 Halonen M, Lohman IC, Stern DA, et al. Th1/Th2 patterns and balance in cytokine production in the parents and infants of a large birth cohort[J]. J Immunol, 2009, 182:3285-3293
- 5 陈平,鄢文海.小青龙汤对变应性鼻炎患者鼻腔分泌物嗜酸性粒细胞和血清 IL-4、IFN- γ 的影响[J].新中医,2010,42(11):58-60
- 6 黄桂锋.温肺止流丹对常年变应性鼻炎患者血清 IL-4 的影响[J].吉林中医药,2008,28(12):884-885
- 7 余洪猛,文三立,刘志刚,等.鹅不食草治疗过敏性鼻炎的实验研究[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2001,9(5):220-224
- 8 吉晓滨,邓家德,藏林泉,等.鹅不食草对实验性变应性鼻炎血清组胺影响的观察[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2007,15(6):451-452
- 9 覃仁安,梅旋,陈敏,等.鹅不食草挥发油抗炎作用及机制研究[J].中国医院药学杂志,2006,26(4):369-371
- 10 刘志刚,余洪猛,文三立,等.鹅不食草挥发油治疗过敏性鼻炎作用机理的研究[J].中国中药杂志,2005,30(4):292-294

(收稿日期:2012-10-23)

(修回日期:2012-12-06)

急诊介入联合 IABP 治疗急性心肌梗死合并心源性休克

崔丽丽 黄伟剑 李 晟 周 浩 吴高俊 李海鹰

摘要 目的 本研究主要探讨治疗急性心肌梗死(AMI)合并心源性休克(CS)时主动脉球囊反搏(IABP)联合或不联合急诊经皮冠状动脉支架术对院内病死率的影响。**方法** 选取 77 例(男性 67 例,女性 10 例)2006 年 1 月~2012 年 10 月期间置入 IABP 的 AMI 并发 CS 病例,分成两组,A 组($n=47$)为行支架术组,B 组($n=30$)由于血栓负荷重、复杂多支或严重狭窄病变未行支架术组。观察指标为狭窄血管数目,术后罪犯血管远端血流 TIMI 分级,在院死亡。**结果** 冠脉造影结果:3 支病变发生率:A 组 31.9%,B 组 63.3%,有统计学差异($P=0.01$),两组术后罪犯血管远端血流 TIMI <3 级:A 组 10.6%,B 组 26.7%,无统计学差异($P=0.20$)。在院病死率:A 组 44.7%,B 组 56.7%,总病死率 49.3%,无统计学差异($P=0.39$)。多变量 Logistic 回归模型分析显示,术后罪犯血管远端血流 TIMI <3 级(OR=2.14,95%CI:1.76~41.40)可作为 AMI 合并 CS 病人在院死亡独立危险因素。**结论** 急诊介入治疗 AMI 合并 CS,支架术或未行支架术的预后可能取决于术后冠状动脉的再灌注,术后罪犯血管远端血流 TIMI <3 级可作为 AMI 合并 CS 病人在院死亡的独立预测因素。

作者单位:325000 温州医学院附属第一医院心内科

通讯作者:黄伟剑,电子信箱:bubble-th2@sohu.com