

· 药物研究 ·

三氯生水凝胶乳化抗菌剂 在兔膝损伤模型血液内药动学的对比实验*

吕晓东¹ 蔡谔¹ 张英²

(1. 解放军总医院骨科, 北京 100853; 2. 济南军区总医院骨科, 济南 250031)

[摘要] 目的 通过对比分析 4 种三氯生水凝胶乳剂, 比较给予不同乳剂后兔血液中的三氯生水平和空腹血糖变化的差异。方法 取同窝新西兰大耳白兔 30 只(雌雄各 15 只) 随机分为 5 组, 每组 6 只(雌雄各 3 只)。把三氯生(对照组)、三氯生玻璃酸凝胶(玻璃酸组)、三氯生几丁糖凝胶(几丁糖组)及三氯生聚合水凝胶(聚合水凝胶组) 4 种乳剂, 分别在兔损伤膝关节腔内注射, 在 6、12、24、48、72、96 h 抽取血液 2 mL, 进行高效液相色谱分析, 计算血液三氯生浓度; 各组于给药前、给药后 24、48、72、96 h 在左耳静脉反复取血 2 mL, 测空腹血糖。比较 4 种乳剂关节腔注射后, 与不注射乳剂比较, 空腹血糖变化的差异。结果 各组血液内均检测到三氯生, 对照组和聚合水凝胶组的维持时间短于玻璃酸组和几丁糖组。对照组三氯生峰浓度和平均浓度均显著高于其他各组 ($P < 0.05$)。玻璃酸组三氯生水平显著低于几丁糖组和聚合水凝胶组 ($P < 0.05$), 聚合水凝胶组三氯生水平最高 ($P < 0.05$)。对照组和聚合水凝胶组的空腹血糖升高和降低最大值均比玻璃酸组和几丁糖组高(均 $P < 0.05$)。结论 体内实验表明 ①与三氯生乳剂和三氯生聚合水凝胶乳剂比较, 三氯生玻璃酸乳剂和三氯生几丁糖乳剂血中三氯生平均浓度较低, 空腹血糖水平无明显异常。②三氯生玻璃酸乳剂和三氯生几丁糖乳剂比较, 血液药物浓度水平更低, 空腹血糖水平无明显异常。因此, 三氯生玻璃酸乳剂更适于临床应用。

[关键词] 三氯生; 玻璃酸; 几丁糖; 乳剂

[中图分类号] R942; R965

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2011)07-0835-05

Comparative Study of Pharmacokinetics of Triclosan Hydrogels in Blood of Rabbit Injured Knees

LV Xiao-dong¹, CAI Xu¹, ZHANG Ying² (1. Department of Orthopaedics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Department of Orthopaedics, Chinese PLA China General Hospital of Jinan Military Region, Jinan 250031, China)

ABSTRACT Objective To compare the concentration of triclosan and fasting plasma glucose after injection of different emulsions of four triclosan hydrogels. **Methods** Thirty rabbits of the same brood were divided into 5 groups randomly, with 6 rabbits in each group. The triclosan (control), triclosan-hydrogel acid (Tri-HA), triclosan-chitosan (Tri-CH) and triclosan-polymer hydrogel were injected intra-articularly into the injured knees of rabbits, respectively. 2 mL blood was collected at 6, 12, 24, 48, 72, 96 hours after instillation, and analyzed with high pressure liquid chromatogram (HPLC) to calculate the blood concentration of triclosan. **Results** Triclosan was detected out in each group, which remained shorter in the control and polymer hydrogel groups compared with those in the Tri-HA and Tri-CH groups. The average concentration in polymer hydrogel group was significantly higher than that of other groups ($P < 0.05$). Triclosan showed the lowest level in the Tri-HA group ($P < 0.05$) and highest one ($P < 0.05$) in the polymer hydrogel group. The variation of fasting blood glucose in the control and polymer hydrogel groups was more obvious than that of the other two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** ①Triclosan-hydrogel acid and triclosan-chitosan emulsions achieve lower triclosan level in the blood, and there is no significance abnormal change of fasting plasma glucose. ②The lower blood triclosan level is occurred in the triclosan-hydrogel acid emulsion compared with that in the triclosan-chitosan emulsion, and no significance abnormal fasting plasma glucose is found out. Therefore, triclosan-hydrogel acid is more suitable for clinic use.

KEY WORDS Triclosan; Hydrogel acid; Chitosan; Emulsion

感染是骨科手术后最严重的并发症之一。细菌耐药性是抗感染治疗面临的难题。近年来三氯生被广泛应用, 作为氯化联苯醚家族中最常用而且药效最强的抗菌剂, 三氯生对革兰阳性菌较革兰阴性菌更有效, 如

外科手术感染的常见菌金黄色葡萄球菌。三氯生在周围环境中易降解, 不产生细菌耐药性, 作为国际上推崇的安全、高效、广谱抗菌药, 相关数据证明三氯生口服安全系数高, 也无明显致癌性, 针对各种濒危物种, 包

括人,三氯生具有良好的生物耐受性^[1-4]。但三氯生在作用部位存留时间不长(4~6 h),期待开发一种特殊复合抗菌药,能够在更长的时间段渐渐地释放出活性的三氯生,以达到持久的抗菌效果。凝胶型乳剂在单位时间内有着比较恒定的释放剂量,以维持血药浓度恒定。代表现代制剂技术的新方向。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 6个月龄同窝新西兰大耳白兔,北京科宇动物养殖中心,合格证号:xcxk(京)2003-0007;解放军总医院动物实验中心具体实施,使用许可证号:syxk(军)2007-009。

1.1.2 仪器与设备 Hitachi 7170 全自动生化分析仪(日立公司);Agilent 1100 型高效液相色谱分析及化学工作站(惠普公司);安捷伦公司 ZOBAX SB-C18 分析色谱柱(4.6 mm×250 mm 5 μm);Tu-1901 双光束紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司);AL104 电子分析天平(梅特勒-托利多):量程 20 g,精度 0.001 g;Kesp-1000 超声波振荡器(上海安亭科学仪器厂);ZH-2 自动漩涡混合器(上海医科大学仪器厂);LDZ52 微量离心机(上海科学仪器四厂)。

1.1.3 试药 三氯生(Triclosan,Ciba Specialty Chemicals,Switzerland,批号:F80028,分析纯);医用玻璃酸钠水凝胶(hydrogel acid,日本生化学工业株式会社,批号:8H121Z,规格:每支 2.5 mg);医用几丁糖水凝胶(chitosan,石家庄亿生堂医用品有限公司,批号:081012,规格:每支 30 mg);羟化蓖麻油聚氧乙烯醚(Cremophor EL,BASF Group,德国,批号:04061821);甲醇(BASF Group,德国,批号:K37218907-719,分析纯,HPLC 级)。

1.2 方法

1.2.1 实验模型的制备 同一批次同时制备左侧膝关节创伤性关节炎模型。制备方法:实验性兔麻醉后取膝关节外侧切口,显露髌股关节面,作直径 4.5 mm,深 3 mm 钻孔(深达软骨下骨质),获得关节软骨缺损

模型。术后各组动物膝关节不予外固定,自由活动。术后第 6 天,关节囊初步愈合,试注射 0.9% 氯化钠溶液至关节囊充盈,观察创面无渗出,观察创缘无皮下积液。

1.2.2 抗菌乳剂的制备 给药前 24 h 配制三氯生乳液,静置 24 h 不分层,达到稳定状态,成为三氯生储备液。方法:因三氯生晶体颗粒较粗大(直径 4 μm),将精确称量的三氯生粉剂 1.0 g 置玛瑙研钵中轻轻研磨,加入羟化蓖麻油聚氧乙烯醚 1.12 g,轻轻研磨,使均匀混合,缓慢加入 0.9% 氯化钠溶液 20 mL,形成乳液,移液管将乳液移送至刻度试管中,0.9% 氯化钠溶液 10 mL 洗涤研钵及移液管后加入刻度试管,在刻度试管中添加 0.9% 氯化钠溶液至总量 40 mL,放置超声震荡器内 20 min,混合均匀,得到浓度为 25 mg·mL⁻¹ 的三氯生乳液,静置 24 h 不分层,成为满足试验要求的三氯生储备液。

给药前现场制备 4 种实验乳剂,分别保留原液 2 mL,经预处理后,于给药后 2 h 采用高效液相色谱分析测得 4 种乳剂的回收率。制备方法:准备 4 支量程为 20 mL 的刻度试管(I~IV),用移液管精确量取三氯生储备液 6 mL 添加至刻度试管备用。试管 I 中添加 0.9% 氯化钠溶液至总量 15 mL。试管 II 中添加玻璃酸钠水凝胶 6 mL 后继续添加 0.9% 氯化钠溶液至总量 15 mL。试管 III 中添加几丁糖水凝胶 6 mL 后继续添加 0.9% 氯化钠溶液至总量 15 mL。现场取等量的玻璃酸钠水凝胶和几丁糖水凝胶,经超声震荡 10 min 混合均匀后得到聚合水凝胶,试管 IV 中添加聚合水凝胶 6 mL 后继续添加 0.9% 氯化钠溶液至总量 15 mL。超声震荡 20 min 混合均匀后得到 4 种乳液,室温静置 2 h 取上清液后用 0.9% 氯化钠溶液稀释 250 倍,漩涡混合器上充分混匀后取上清液 0.25 mL 甲醇稀释 4 倍,高效液相色谱(HPLC)分析测得回收率。

1.2.3 动物分组与造模 同窝新西兰大耳白兔 30 只(雌雄各 15 只),随机分为 5 组,每组 6 只(雌雄各 3 只)。所有动物体质量均为 2.5 kg,每组各取同性别的动物 1 只,组成 1 个区组(包括雄兔 5 只或雌兔 5 只),共得到 6 个区组,同一区组同时手术,术后置于同一观察室,饲养及摄食情况无差异,观察精神状态无明显异常,满足实验要求。各区组同样在术后第 7 天给药,给药及采血方式无差异。每 1 区组包括 5 只动物,分别来自 A、B、C、D、E 组,术后第 7 天给药清晨空腹给药,A、B、C、D 组分别给予不同乳剂(I~IV)。E 组不给药,严格要求同时给药,组间前后间隔时间不超过 5 min。术后动物自由活动,饲养及观察情况无差异。

[收稿日期] 2010-09-03 [修回日期] 2010-12-15

[基金项目] * 国家自然科学基金资助项目(基金编号:30471755)

[作者简介] 吕晓东(1979-),男,山东莱州人,医师,研究方向:骨关节外科。电话:(0)15801602583,E-mail:lxdl1520081218@163.com。

[通讯作者] 蔡谓(1966-),男,湖北武汉人,主任医师,教授,从事髌膝人工关节置换及翻修。电话:(0)13901381871,E-mail:Caixu301@163.com。

根据预实验, A、B、C、D 组分别于术后 6、12、24、48、72、96 h 在右耳静脉反复取血 2 mL, 测血液三氯生水平。比较 4 种乳剂关节腔注射后, 血液三氯生药物水平和维持时间。

1.2.4 空白对照液的配制 E 组动物的血液 2 mL, 静置 24 h 后, 取上层血清 0.4 mL, 向血清中添加 50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的三氯生溶液 0.1 mL, 自动涡旋混合器充分混合后, 取上清液 0.2 mL, 作为空白对照液, 浓度 10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

1.2.5 选定标准液 空白对照液用甲醇稀释 4 倍, 微量离心机 4 $^{\circ}\text{C}$ 下 12 000 $\times g$ 离心 10 min, 以浓度 10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的三氯生溶液作为标准液, 测得空白对照液三氯生的回收率为 95.8% ~ 96.9%, 日间 RSD 为 3.5%。使用空白对照液作为标准液测量各标本。

1.2.6 标本的制备 各组实验动物均取血液 2 mL 静置 24 h, 取上清液 0.25 mL, 甲醇稀释 4 倍至 1 mL, 微量离心机 4 $^{\circ}\text{C}$ 下 12 000 $\times g$ 离心 10 min, 取上清液 0.2 mL, 进行 HPLC 分析。测得标本吸收峰, 与三氯生标准液比对后得到标本的三氯生浓度, 计算血清内三氯生浓度。

1.2.7 HPLC 分析 色谱条件: ZOBAX SB-C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm \times 250 mm 5 μm), 流动相为甲醇-水缓冲液 (80:20), 流速 1.0 mL \cdot min⁻¹, 进样量 40 μL , 压强 1.20 $\times 10^4$ kPa, 标准液为 10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 空白对照液。

1.2.8 空腹血糖的测定 A、B、C、D、E 组于给药前, 给药后 24、48、72、96 h 在左耳静脉反复取血 2 mL, 置氟化钠抗凝管, 以 Hitachi 7170 全自动生化分析仪测得空腹血糖。计算各组给药前后空腹血糖变化的差值。①与给药前比较, 计算给药后每只实验动物各时间点血糖升高或降低的情况, 得到血糖升高和降低的最大值和平均值; ②将各组血糖升高(血糖降低)的情况汇总, 得到最大值、平均值的均数和标准差; ③各组与空白对照组比较, 计算注射乳剂与不注射乳剂比较

空腹血糖变化的差异; ④4 种乳剂比较, 空腹血糖变化的差异。

1.3 统计学方法 数据采用 SPSS11.0 软件包进行处理, 血液三氯生峰浓度、血液三氯生平均浓度的比较采用 *F* 检验。空腹血糖升高最大值、平均值, 空腹血糖降低最大值、平均值的比较采用多组比较的秩和检验 Kruskal-Wallis *H* 检验。

2 结果

2.1 实验乳剂的回收率 结果见表 1。

表 1 4 种乳剂的回收率和精密度实验结果

Tab. 1 The recovery and precision of four kinds of emulsions %

乳剂	主要成分	相对回收率	日间 RSD
I	三氯生	95.86 ~ 98.20	3.5
II	三氯生 + 玻璃酸	82.33 ~ 86.32	15.2
III	三氯生 + 几丁糖	89.86 ~ 93.40	8.3
IV	三氯生 + 聚合水凝胶	83.86 ~ 89.12	13.3

2.2 血液三氯生浓度 结果见表 2。峰浓度和平均浓度按正态分布计量统计资料进行完全随机设计的方差分析。方差分析得出: ①对照组三氯生水平显著高于其他各组 (*P* < 0.05); ②在玻璃酸组, 几丁糖组和聚合水凝胶组中, 玻璃酸组三氯生水平最低, 聚合水凝胶组三氯生水平最高, 三者之间两两比较, 差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.05)。

2.3 各组血液三氯生维持时间比较 各组血液内均检测到三氯生, 对照组和聚合水凝胶组的维持时间较短, 短于玻璃酸组和几丁糖组。见图 1。

2.4 空腹血糖浓度变化差异 结果见表 3。

3 讨论

3 种水凝胶中的三氯生胶团均可以分成两个部分, 被水凝胶包裹的三氯生胶团(包括被重新释放的和不能被释放的), 不被水凝胶包裹的自由三氯生胶团。自由三氯生胶团微粒运动较活跃, 易于黏附关节

表 2 4 种乳剂在各时间点测得血液的三氯生浓度

Tab. 2 The blood concentration of triclosan at different time points after injection of four kinds of emulsions

组别	mg \cdot mL ⁻¹ $\bar{x} \pm s$						峰浓度	平均浓度
	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h		
玻璃酸组	7.365 \pm 0.624	13.532 \pm 1.047	22.172 \pm 1.146	20.854 \pm 1.346	9.831 \pm 1.086	7.206 \pm 1.375	22.172 \pm 1.146 ^{*1*2}	13.525 \pm 1.385 ^{*1*2}
几丁糖组	10.163 \pm 1.174	18.014 \pm 1.681	27.735 \pm 2.124	18.675 \pm 1.248	12.363 \pm 1.360	5.164 \pm 2.124	27.735 \pm 2.124 ^{*1}	15.352 \pm 1.837 ^{*1}
聚合水凝胶组	30.325 \pm 1.215	33.637 \pm 1.062	13.726 \pm 1.428	4.684 \pm 0.973	<0.5	<0.5	33.637 \pm 1.062 ^{*1*3}	20.593 \pm 1.346 ^{*1*3}
对照组	23.553 \pm 1.207	41.375 \pm 1.806	25.486 \pm 1.456	6.756 \pm 0.845	<0.5	<0.5	41.375 \pm 1.806	24.295 \pm 1.556

与对照组比较, ¹*P* < 0.05; 与几丁糖组和聚合水凝胶组比较, ²*P* < 0.05; 与几丁糖组比较, ³*P* < 0.05

Compared with control group, ¹*P* < 0.05; Compared with chitosan emulsions group and polymer hydrogel group, ²*P* < 0.05; Compared with chitosan emulsions group, ³*P* < 0.05

囊壁。三氯生分子被黏膜组织回吸收入血,三氯生释放入血的量受到自由三氯生胶团数量的直接影响,而受到被水凝胶包裹的三氯生胶团数量的间接影响,可以看作是储存和缓释的过程。而这种缓释过程,在不同的水凝胶其差别非常大。

对照组的三氯生胶团全部是自由三氯生胶团,没有被储存和缓释。直接释放入血,因此血液中三氯生的维持时间短,峰浓度和平均浓度最高。

聚合水凝胶易于结合三氯生胶团,难于释放它们。但这种不可逆结合的量是有限的。虽然聚合物水凝胶释放入血的三氯生的绝对量减少,血液中三氯生的维持时间短,但峰浓度和平均浓度仍然高于玻璃酸组和几丁糖组。

玻璃酸组和几丁糖组的三氯生胶团可以看作两部

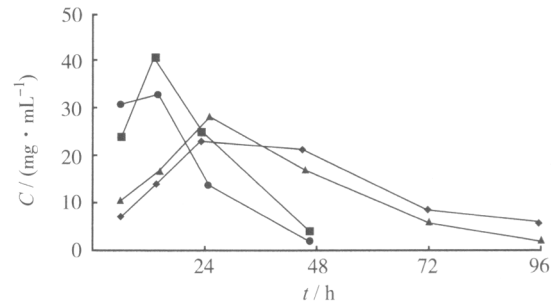


图1 4组血液内三氯生浓度-时间曲线比较图

■ 对照组; ● 玻璃酸组;
▲ 几丁糖组; ◆ 聚合水凝胶组

Fig.1 The blood concentration-time curves of triclosan in four groups

■ the control group; ● the hyaluronic acid group;
▲ the chitosan group; ◆ the polymer hydrogel group

表3 5组空腹血糖的变化

Tab.3 Changes of fasting plasma glucose in five groups

mmol · L⁻¹ $\bar{x} \pm s$

组别	血糖升高		血糖降低	
	最大	平均	最大	平均
玻璃酸组	0.661 ± 0.018* ¹	0.353 ± 0.018* ¹	0.751 ± 0.018* ¹	0.351 ± 0.018* ¹
几丁糖组	0.703 ± 0.155* ¹	0.346 ± 0.045* ¹	0.803 ± 0.155* ¹	0.346 ± 0.045* ¹
聚合水凝胶组	1.034 ± 0.067	0.614 ± 0.085	1.601 ± 0.137	0.605 ± 0.079
空白对照组	0.624 ± 0.155* ¹	0.364 ± 0.055* ¹	0.813 ± 0.155* ¹	0.386 ± 0.045* ¹
对照组	1.501 ± 0.137	0.746 ± 0.108	1.026 ± 0.067	0.663 ± 0.112

与对照组和聚合水凝胶组比较,*¹P<0.05

Compared with control group and polymer hydrogel group,*¹P<0.05

分:自由释放部分和缓释部分,两者相比,玻璃酸吸水性强,且对环境变化敏感,缓释作用强于几丁糖凝胶,因此玻璃酸组血液中三氯生的峰浓度和平均浓度低于几丁糖水凝胶组。

近年来,人们认识到三氯生是通过与细菌脂肪酸合成酶系中烯酰基载体蛋白还原酶(enoylacyl carrier protein reductase,EACPR)相互作用,抑制脂肪酸的合成而起抗菌作用,有关其对细菌脂肪代谢作用的研究文章也陆续发表^[5-11]。碳水化合物与脂肪相互转化的调节过程是机体血糖浓度赖以稳定的重要机制,生物体内两大供能物质脂肪与碳水化合物之间存在着一种平衡关系,一旦脂肪合成受到抑制,势必对碳水化合物的代谢产生影响^[12-15]。本研究证实,三氯生对兔碳水化合物代谢有影响,并且这种影响与血液中三氯生水平的变化存在联系,需要进一步研究。

由于玻璃酸和几丁糖的水凝胶具有缓释作用,血液中三氯生的浓度波动小,可能是玻璃酸和几丁糖组空腹血糖变化不明显的原因。通过本实验可以得出,与三氯生乳剂和三氯生聚合水凝胶乳剂比较,三氯生玻璃酸乳剂和三氯生几丁糖乳剂血中三氯生平均浓度

较低,空腹血糖水平无明显异常,并且三氯生玻璃酸糖乳剂和三氯生几丁糖乳剂相比,关节腔药物有效浓度无差异,血液药物浓度水平更低,空腹血糖水平无明显异常,玻璃酸组和几丁糖组血液三氯生维持时间比较长,更适于临床应用。

[DOI] 10.3870/yydb.2011.07.001

[参考文献]

- [1] WOLFE S W, SWIGART C R, GRAUER J, et al. Augmented external fixation of distal radius fractures: a biomechanical analysis [J]. *J Hand Surg*, 1998, 23A: 127-134.
- [2] WOLFE S W, AUSTIN G, LORENZE M, et al. A biomechanical comparison of different wrist external fixators with and without K-wire augmentation [J]. *J Hand Surg Am*, 1999, 24: 516-524.
- [3] NAIDU S H, CAPO J T, MOULTON M, et al. Percutaneous pinning of distal radius fractures: a biomechanical study [J]. *J Hand Surg*, 1997, 22A: 252-257.
- [4] SAEKI Y, HASHIZUME H, NAGOSHI M, et al. Mechanical strength of intramedullary pinning and transfragmental kirschner wire fixation for colles' fractures

- [J]. *J Hand Surg Br* 2001 ,26B: 550 – 555.
- [5] CHERNG A ,TAKAGI S ,CHOW C. Effects of hydroxypropyl methylcellulose and other gelling agents on the handling properties of calcium phosphate cement [J]. *J Biomed Mater Res* ,1997 ,35(2) : 273 – 277.
- [6] TAKECHI M ,MIYAMOTO Y ,ISHIKAWA K ,et al. Effects of added antibiotics on the basic properties of anti-washout-type fast-setting calcium phosphate cement [J]. *J Biomed Mater Res* ,1998 ,39(2) : 308 – 316.
- [7] ISHIKAWA K ,MIYAMOTO Y ,KON M ,et al. Non-decay type fast-setting calcium phosphate cement: composite with sodium alginate [J]. *Biomaterials* ,1995 ,16(7) : 527 – 532.
- [8] GOODMAN S B ,BAUER T W ,CARTER D ,et al. Norian SRS cement augmentation in hip fracture treatment: laboratory initial clinical results [J]. *Clin Orthop* ,1998 ,345: 42 – 50.
- [9] LARSSON S ,MATTSSON P ,BAUER T W. Resorbable bone cement for augmentation of internally fixed hip fractures [J]. *Ann Chir Gynaecol* ,1999 ,88: 205 – 213.
- [10] KIYOSHIGE Y ,TAKAGI M ,HAMASAKI M. Bonecement fixation for calcaneus fracture: a report on 2 elderly patients [J]. *Acta Orthop Scand* ,1997 ,68(4) : 408 – 409.
- [11] HUSBAND J ,CASSIDY C ,LEINBERRY C ,et al. Multicenter clinical trial of Norian SRS versus conventional therapy in treatment of distal radius fractures [J]. *Trans Am Acad Orthop Surg* ,1997 ,64: 212.
- [12] HIDAKA N ,YAMANO Y ,KADOYA Y ,et al. Calcium phosphate bonement for treatment of radius fractures: a preliminary report [J]. *J Orthop Sci* ,2002 ,7(2) : 182 – 187.
- [13] KOPYLOV P ,ADALBERTH K ,JONSSON K ,et al. Norian SRS functional treatment in redisplaced distal radial fractures: a randomized study in 20 patients [J]. *J Hand Surg* 2002 ,27B (6) : 538 – 541.
- [14] ERIKSSON F ,MATTSSON P ,LARSSON S. Effect of augmentation with resorbable or conventional bone cement on the holding strength for femoral neck fracture devices [J]. *J Orthop Trauma* ,2002 ,16(5) : 302 – 310.
- [15] MATTSSON P ,LARSSON S. Augmentation of femoral neck fracture fixation with resorbable cement (Norian SRS) and its effect on early postoperative stability measured with RSA [J]. *Acta Orthop Scand* ,2000 ,70(Suppl 287) : 59.

美沙拉嗪缓释剂对 2,4,6-三硝基苯磺酸 诱导大鼠溃疡性结肠炎的治疗作用*

李进¹ 邓豫¹ 李兆明¹ 曹小年¹ 李小兰¹ 陶德定¹ 胡俊波¹ 王晶²

(华中科技大学同济医学院 1. 附属同济医院分子医学中心; 2. 免疫教研室 武汉 430030)

【摘要】 目的 研究美沙拉嗪缓释剂对 2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitro picrylsulfonic acid ,TNBS) 诱导的溃疡性结肠炎肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor α ,TNF-α)、白细胞介素(interleukin ,IL)-1β、IL-6 表达的影响 探讨美沙拉嗪缓释剂的抗炎机制。方法 应用 TNBS/乙醇建立大鼠溃疡性结肠炎模型 实验设正常对照组、模型组、药物治疗组(给予美沙拉嗪溶液 100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)、阳性对照组(给予 5-对氨基水杨酸 100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 每组 10 只 每天灌胃 2 次 给药时间从造模后第 1 天开始至实验结束 共 7 d 观察大鼠疾病活动指数(disease index ,DAI)、体质量变化及结肠病理学改变 生化法检查大鼠结肠组织髓过氧化物酶(myeloperoxidase ,MPO) 活性 逆转录聚合酶链反应(Real-time PCR) 检测肠组织 TNF-α、IL-1β、IL-6mRNA 的表达水平。结果 与正常对照组比较 模型组大鼠结肠组织 MPO 活性及 TNF-α、IL-1β、IL-6mRNA 表达量明显增多(P < 0.05)。与模型组和阳性对照组比较 药物治疗组 MPO 活性及结肠组织 TNF-α、IL-1β、IL-6mRNA 的表达明显减少(P < 0.05)。模型组和阳性对照组差异无统计学意义。结论 美沙拉嗪缓释剂对大鼠实验性溃疡性结肠炎具有治疗作用 其机制与通过降低中性粒细胞的浸润、抑制促炎因子 TNF-α、IL-1β、IL-6mRNA 等的表达有关。

【关键词】 美沙拉嗪缓释剂; 结肠炎 溃疡性; 2,4,6-三硝基苯磺酸; 肿瘤坏死因子 α; 白细胞介素

【中图分类号】 R975.6; R965

【文献标识码】 A

【文章编号】 1004-0781(2011)07-0839-04

Effect of Mesalazine Retarder on Experimental Ulcerative Colitis by Trinitrobenzene Sulfonic Acid in Rats

LI Jin¹ , DENG Yu¹ , LI Zhao-ming¹ , CAO Xiao-nian¹ , LI Xiao-lan¹ , TAO De-ding¹ , HU Jun-bo¹ , WANG jing²
(1. Department of Molecular Medical Center , Tongji Hospital Affiliated with Tongji Medical College; 2. Department of Immunology , Tongji Medical College , Huazhong University of Science and Technology , Wuhan