

提高心衰大鼠的心肌 ATP 酶活性来改善心衰大鼠的心肌能量代谢,进而改善血流动力学,可能是加味参附颗粒治疗心衰的作用机制。

参考文献:

- [1] 褚春,杨军,谭芳,等. 腹主动脉缩窄大鼠心力衰竭时心室肌细胞电生理稳态及 I_{to} 的变化[J]. 医学信息, 2010, 23 (17): 3107-3108.
- [2] 褚春,杨军,王苏燕,等. 厄贝沙坦对心力衰竭大鼠心肌电生理失稳态和心室肌细胞 I_{Ca-L} 电流的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2012, 40(1): 42-46.
- [3] 史振羽,靳利利. 慢性心力衰竭动物模型的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(9): 1427-1429.
- [4] 李冰,陈相健,朱舒舒,等. 曲美他嗪对慢性心力衰竭大鼠心肌能量代谢及超微结构的影响[J]. 中华老年心血管病杂志, 2008, 10 (6): 447-449.
- [5] 雷景芬. 曲美他嗪治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2013, 8(10): 167-168.
- [6] 刘士花. 曲美他嗪在心血管疾病中的应用进展[J]. 哈尔滨医药, 2013, 33(2): 153-154.
- [7] 黄培红,靳利利,刘秋江,等. 加味参附颗粒对慢性心力衰竭患者预后的影响[J]. 福建中医药, 2011, 42(5): 19-20.
- [8] 苏慧,靳利利,李典鸿,等. 加味参附颗粒改善慢性心力衰竭患者生存质量的临床研究[J]. 福建中医药, 2011, 42(5): 27-29.
- [9] 袁丁,靳利利,李典鸿,等. 加味参附颗粒治疗慢性心力衰竭疗效分析[J]. 吉林中医药, 2011, 31(7): 633-634.
- [10] 靳利利,刘秋江,李典鸿,等. 加味参附颗粒对慢性心功能不全患者心功能及血浆脑钠肽的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2011, 28(5): 468-470.
- [11] 王军,白玲,李晶. 心力衰竭大鼠心肌线粒体蛋白质组学研究[J]. 中国科学, 2009, 39(11): 1019-1027.
- [12] 李佳蓓,黄岚,祝善俊. 心力衰竭时心肌能量代谢的研究进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2009, 18(1): 85-88.
- [13] Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48 (5): 992-998.
- [14] Tuunanen H, Engblom E, Naum A, et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Circulation, 2008, 118(12): 1250-1258.

(编辑: 邓响潮)

雷公藤内酯醇对佐剂性关节炎大鼠抗炎作用的实验研究

谈发明¹, 刘 颜¹, 陈茂华¹, 胡 卫²(1. 宜昌市中医医院, 三峡大学中医临床医学院, 湖北 宜昌 443003; 2. 三峡大学医学院, 湖北 宜昌 443002)

摘要: **目的** 观察雷公藤内酯醇对佐剂性关节炎(adjutant arthritis, AA)大鼠的抗炎作用。**方法** 采用完全弗氏佐剂复制 AA 大鼠模型,并选取模型复制成功的大鼠随机分为 5 组:即正常对照组,模型组,雷公藤内酯醇低、中、高剂量组,分别给予生理盐水和 100, 200, 300 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的雷公藤内酯醇,灌胃给药 14 d。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测大鼠白介素 1β (IL- 1β)、肿瘤坏死因子(TNF- α)及魏氏法检测血沉水平,观察踝关节病理变化。**结果** 与模型组比较,雷公藤内酯醇组各剂量组大鼠血清 IL- 1β 、TNF- α 和血沉水平明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),下降水平呈明显的剂量相关性,其中雷公藤内酯醇高剂量组(300 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)降低最显著。**结论** 雷公藤内酯醇对 AA 具有良好治疗作用,作用机制与其下调 AA 大鼠外周血中 IL- 1β 、TNF- α 水平有关。**关键词:** 雷公藤内酯醇;佐剂性关节炎;细胞因子;抗炎作用;大鼠

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2014)02-0176-03

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.02.015

Experimental Study on Anti-inflammatory Effect of Triptolide in Adjuvant Arthritis Rats

TAN Faming¹, LIU Yan¹, CHENG Maohua¹, HU Wei²(1. Yichang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Clinical

收稿日期: 2013-10-10

作者简介: 谈发明,男,副主任药师。研究方向:从事中药制剂及其质量标准的研究。Email: yczytfn@126.com。通讯作者: 胡卫,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中药治疗肿瘤及抗炎的物质基础研究。Email: huwei-99@21cn.com。

Medical College of Traditional Chinese Medicine, China Three Gorges University, Yichang 443003 Hubei, China; 2. Medical College of China Three Gorges University, Yichang 443002 Hubei, China)

Abstract: Objective To observe the anti-inflammatory effect of triptolide in adjuvant arthritis(AA) rats. **Methods** AA model was induced with Freund's complete adjuvant, and then the rats presenting secondary response were randomly assigned into model group, triptolide groups (triptolide in the dosage of 100, 200, 300 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, respectively). Meanwhile, eight normal rats were randomly selected as the normal control group, and were given intragastric administration of normal saline. Rats in the medication groups were given correspondent drugs by intragastric administration. After administration for 14 days, the serum levels of interleukin 1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor alpha(TNF- α) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA), and the erythrocyte sedimentation rate(ESR) was measured. The pathological changes of ankle joint were also observed. **Results** In comparison with the model group, serum levels of IL-1 β , TNF- α and ESR in triptolide groups were significantly decreased($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the decrease in high-dose triptolide group was more obvious($P < 0.01$). **Conclusion** Triptolide shows significantly therapeutic effect on AA in rats, and its therapeutic mechanism may be related with the down-regulation of serum levels of IL-1 β and TNF- α in AA rats.

Keywords: Triptolide; Adjuvant arthritis; Cytokines; Anti-inflammatory effect; Rats

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种与感染等多因素相关,以慢性、对称性、多关节炎症为主要表现的系统性自身免疫病,主要特征是关节受累,常导致进行性关节破坏、畸形,最终造成不同程度的功能障碍,因其病程长,一旦发病,往往终身罹患。寻找疗效可靠、副作用小且经济的治疗 RA 药物,仍是目前风湿病研究领域的重点。雷公藤系卫矛科雷公藤属植物,主要活性成分有帖类、生物碱及苷类等化合物,现代药理实验和临床研究表明,雷公藤具有免疫抑制、抗炎、抗生育、抗肿瘤等多种生物活性,但同时也表现出了相当的毒性和致突变作用,妨碍了其在临床上的进一步应用和推广。现有资料^[1]研究表明雷公藤的毒性来源于其复杂的化学成分及生理活性成分,如何在保持或提高其疗效的前提下,通过各种途径减低毒性,开发高效低毒的雷公藤新药是目前研究雷公藤的首要任务。在此背景下本研究通过观察雷公藤内酯醇对佐剂性关节炎(adjuvant arthritis, AA)大鼠的影响,探讨雷公藤内酯醇对实验性 RA 的疗效及其机制,从而为其临床应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 动物 Wistar 大鼠 50 只,雄性,清洁级,体重量(150 ± 20)g,三峡大学实验动物中心,动物合格证

号: 42010200000091。

1.2 药品及试剂 雷公藤内酯醇,中国药品生物制品检定所,批号: 111567-200603;注射用卡介苗,上海生物制品研究所,批号: 2011050301;不完全弗氏佐剂,美国 Sigma 公司,批号: 20090601;白介素 1 β (IL-1 β) ELISA 试剂盒,欣博盛生物科技有限公司;肿瘤坏死因子(TNF- α) ELISA 试剂盒,联科生物技术有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 大鼠 AA 模型的复制^[2] 取羊毛脂与液体石蜡按 1:2 比例于 80 $^{\circ}\text{C}$ 水浴锅中恒温溶化混合,120 $^{\circ}\text{C}$ 高压灭菌 15 min,然后将其与充分研磨的卡介苗按说明书比例配成完全弗氏佐剂。将大鼠右后足跖底部常规皮肤消毒后,用微量注射器按每只 0.1 mL 皮内注射完全弗氏佐剂,21 d 后选取出现 2 次反应,即关节炎指数 ≥ 5 的大鼠作为关节炎动物模型。

1.3.2 动物分组及给药 取模型复制成功的大鼠 32 只随机分为模型组及雷公藤内酯醇低、中、高剂量组,另取正常大鼠作为正常对照组,每组 8 只。雷公藤内酯醇低、中、高剂量组分别给予灌胃 100, 200, 300 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 等容积雷公藤内酯醇,模型组和正常对照组给予灌胃的生理盐水,连续给药 14 d。

1.3.3 细胞因子的检测 末次给药 72 h 后腹主动脉采

血，每只大鼠采取 0.5 mL，采用 ELISA 法按照试剂盒说明书检测其 IL-1β、TNF-α 水平。

1.3.4 血沉学检查 末次给药 72 h 后腹主动脉采血，采用魏氏法检测血沉水平。

1.4 统计学处理方法 采用 SPSS10.0 统计软件，数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，多个样本均数比较采用单因素方差分析方法， $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 雷公藤内酯醇对大鼠血清 IL-1β 和 TNF 水平的影响 见表 1。与正常对照组比较，模型组大鼠血清 IL-1β 和 TNF 水平明显升高($P < 0.01$)；与模型组比较，雷公藤内酯醇各剂量组大鼠血清 IL-1β 和 TNF 水平明显降低，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，且下降的水平与剂量呈明显的相关性。

表 1 雷公藤内酯醇对大鼠血清 IL-1β 和 TNF-α 的影响($\bar{x} \pm s$)
Figure 1 Effect of triptolide on IL-1β and TNF-α in rat serum

组别	n	剂量 /μg·kg ⁻¹	IL-1β/ng·mL ⁻¹	TNF-α/ng·mL ⁻¹
正常对照组	8	-	0.91 ± 0.22	4.33 ± 0.47
模型组	7	-	1.68 ± 0.37 ^{##}	8.92 ± 0.49 ^{##}
雷公藤内酯醇低剂量组	8	100	1.51 ± 0.28	7.64 ± 0.60 [*]
雷公藤内酯醇中剂量组	8	200	1.45 ± 0.33 [*]	6.98 ± 0.53 [*]
雷公藤内酯醇高剂量组	8	300	1.29 ± 0.37 ^{**}	5.46 ± 0.50 ^{**}

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

2.2 雷公藤内酯醇对大鼠血沉的影响 见表 2。与正常对照组比较，模型组大鼠血沉明显升高($P < 0.01$)；与模型组比较，雷公藤内酯醇各剂量组血沉明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)，其中高剂量组下降最为明显。

表 2 雷公藤内酯醇对大鼠血沉水平的影响
Figure 2 Effect of triptolide on ESR in rat serum

组别	n	剂量 /μg·kg ⁻¹	血沉 /mm
正常对照组	8	-	0.90 ± 0.21
模型组	7	-	14.16 ± 0.53 ^{##}
雷公藤内酯醇低剂量组	8	100	8.29 ± 0.55 [*]
雷公藤内酯醇中剂量组	8	200	7.11 ± 0.49 [*]
雷公藤内酯醇高剂量组	8	300	4.26 ± 0.40 ^{**}

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

3 讨论

雷公藤系治疗类风湿关节炎的传统中药，其独特疗效得到国内外众多医学专家的认可。雷公藤内酯醇是雷公藤发挥免疫抑制作用的主要成分之一，大量的临床试验也证实雷公藤内酯醇具有较好的抗炎作用，特别是对类风湿性关节炎有很好的疗效。因此在保持或提高其疗效的前提下，通过研究其单一、有效的活性成分，对开发高效、低毒的抗类风湿关节炎雷公藤新药具有重要的意义^[3]。类风湿关节炎是以关节滑膜炎性为主要临床表现的慢性系统性疾病，其病理机制目前尚不清楚，但许多研究已经证明淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、滑膜细胞等多种炎症细胞介导的异常细胞免疫、体液免疫，导致关节局部和全身的免疫功能紊乱，在 RA 的病理中起着重要作用。已证实 TNF-α 及 IL-1β 在 RA 进展中起着决定性作用，其中 IL-1β 是参与 RA 进展期关节破坏的典型前炎症细胞因子，而 TNF-α 在 RA 的炎症反应过程中起关键作用^[4-6]。

本实验选用佐剂诱导大鼠实验性关节炎，经雷公藤内酯醇治疗后，各剂量组大鼠血清 IL-1β 和 TNF-α 水平明显降低，作用强度呈剂量相关性；其血沉的水平，也明显下降，证明了雷公藤内酯醇对 AA 大鼠关节滑膜炎具有明显的治疗作用。

参考文献：

[1] 胡攀勇, 李振麟, 濮社班, 等. 雷公藤研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2013, 32(2): 1-3.
[2] 魏伟, 吴希美, 李无建, 等. 药理实验方法学[M]. 第 4 版, 北京: 人民卫生出版社, 2010: 749-758.
[3] 涂胜豪. 雷公藤治疗类风湿性关节炎的困境与对策[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(2): 104-105.
[4] 吴湘慧, 李娟, 庞捷. 类风湿关节炎大鼠模型的构建及昆明山海棠对大鼠佐剂性关节炎的干预研究[J]. 中药材, 2009, 32 (5): 758-761.
[5] Torre L, Valor L, Nieto J, et al. Anti-TNF treatments in rheumatoid arthritis: economic impact of dosage modification[J]. Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 2013, 13(3): 407-414.
[6] 王伟东, 陈如平, 肖鲁伟, 等. 雷公藤甲素对类风湿关节炎滑膜新生血管中血管内皮生长因子、白细胞介素 -6 抑制机理的探讨[J]. 中医正骨, 2012, 24(2): 3-5.

(编辑：邓响潮)