

1.7 统计方法 用 SPSS 统计软件进行统计,采用非参数检验 (Nonparametric Test) 方法。

2 结果

免疫组化法检测肾组织 VCAM-1 表达结果。采用定性和半定量 2 种方法进行判定。定性法是根据细胞膜或胞浆被染成棕褐色为阳性结果。半定量方法是根据每张切片阳性反应颗粒占细胞总数的比例定为:阴性(-),未见或偶见阳性颗粒;阳性(+),阳性颗粒少于 1/3;中等阳性(++),阳性颗粒少于 2/3;强阳性(+++),阳性颗粒在 2/3 以上。为统计方便,予以半定量计分 1、2、3、4 分别对应(-)、(+)、(++)、(+++)。每张切片至少观察 3 个视野。实验结果显示:模型组大鼠肾组织 VCAM-1 阳性表达明显增多,与正常对照组比较有显著性差异 ($P<0.01$);各治疗组的 VCAM-1 阳性表达与模型组比较均有所减少,其中糖毒清高、中剂量组与模型组相比有显著性差异;糖毒清 3 个剂量组的 VCAM-1 阳性表达与正常对照组比较均无显著性差异,而尿毒清组与正常对照组比较则有显著性差异(统计结果见表 1)。

表 1 各组大鼠肾组织 VCAM-1 阳性表达情况比较

组别	n	VCAM-1/只				阳性积分	阳性百分率(%)
		-	+	++	+++		
正常对照组	10	5	3	2	0	17	15.4
模型组	9	0	1	3	5	31	67.8
糖毒清(高)	8	2	2	2	2	20	37.8
糖毒清(中)	9	3	3	2	1	19	27.5
糖毒清(低)	9	2	3	3	1	21	30.5
尿毒清组	8	1	2	2	3	23	48.7

3 讨论

粘附分子(adhesion molecules)是在细胞表面具有介导细胞间或细胞与细胞外基质相互作用的糖蛋白。它们通过与其相匹配的受体结合形成网络,介导细胞间粘接,并互相传递信号,参与调控细胞功能,在机体的胚胎发育、炎症、免疫反应及血栓形成等过程中起着关键作用^[1]。VCAM-1 属于免疫球蛋白超家族粘附分子,已有研究表明 VCAM-1 与糖尿病及

其慢性并发症密切相关^[2]。Otsuki 等通过对 101 个患有 2 型糖尿病的日本人测定可溶性血管细胞粘附分子-1 (sVCAM-1) 的浓度,研究发现有症状或无症状的有动脉粥样硬化损伤的 2 型糖尿病病人,其 sVCAM-1 的水平比没有动脉粥样硬化的病人明显增高,指出循环中的 sVCAM-1 可能是 2 型糖尿病病人有动脉粥样硬化损伤的标志物^[3]。Fasching 等发现在 1 型糖尿病患者中,有糖尿病视网膜病变、微量或大量白蛋白尿者的 sVCAM-1 水平比无这些病变者高^[4]。黄氏等研究发现 2 型糖尿病患者血清 sVCAM-1、TNF- α 、血浆 ET 水平均升高,有微血管病变组较无微血管病变组更高,三者密切相关^[5]。

本实验结果表明,模型组大鼠肾组织 VCAM-1 的阳性表达明显增多,与正常对照组相比有显著性差异,而糖毒清各治疗组肾组织 VCAM-1 的阳性表达较模型组明显减少,说明糖毒清可能通过调控 VCAM-1 在肾组织的表达,而延缓 DN 的进程,这可能是糖毒清治疗 DRI 的机制之一。

参考文献

[1]邵永红,黄英伟,陈劲松,等.血管紧张素转换酶基因多态性与糖尿病及其肾脏合并症发病的关系[J].中华肾脏病杂志,1999,15(1):36~39

[2]温玉洁.细胞粘附分子与糖尿病肾病的关系以及应用低分子肝素的治疗[J].广西医学,2000,22(3):541-543

[3]Fasching P,Voitl M,et al.Elevated concentrations of circulating adhesion molecules and their association with microvascular complication in insulin-dependent diabetes mellitus [J].J Clin Endocrinol Metab,1996,81:4 313~4 317

[4]Ostuki M,Hashimoto K,Morimoto Y,et al.Circulating vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in atherosclerotic NIDDM patients [J].Diabetes,1997,46(12):2 096

[5]黄勤,邹大进,冯正康,等.糖尿病患者血清可溶性血管细胞粘附分子-1 水平变化及其临床意义 [J].中华内分泌代谢杂志,2001,17(1):38~39

(收稿日期:2005-09-07)

口服酮替芬致急性肝损害及胆囊萎缩 1 例

马俊霞

(山东省济宁纺织医院 济宁 272035)

关键词:酮替芬;副作用;急性肝损害;胆囊萎缩;病例报告

中图分类号:R 969.3

文献标识码:B

文献编号:1671-4040(2006)01-0002-01

患者男,59 岁,教师。因在草丛中捡东西,1h 后,全身泛发皮疹,高出皮肤面,伴瘙痒。自服酮替芬治疗,每日口服 2 次,每次 1mg,治疗 2d,皮疹逐渐消退,全身瘙痒消失。第 3 天,患者感觉整个腹部胀满,食欲减退,并发现小便发黄,其家人发现患者面色、巩膜黄染,到本院就诊。予以查肝功能及甲型肝炎病毒 IgM 抗体(抗-HAV-IgM)、乙肝表面抗原及抗体(HBsAg、抗-HBsAg)、丙肝抗体(抗-HCV)、庚型肝炎抗体(抗-HGV)、戊肝抗体(抗-HEA),并做 B 超检查肝胆。结果示:谷丙转氨酶(ALT):1593.90U/L,球蛋白(G)36g/L,白蛋白/球

蛋白(A/G)1:10,总胆红素(TBIL):118.70 μ mol/L,直接胆红素(DBIL):93.70 μ mol/L,间接胆红素(IBIL):25 μ mol/L;抗 HAV-IgM 阴性,HBsAg 阴性,抗-HBsAg 阴性,抗-HCV 阴性,抗-HGV 阴性,抗-HEV 阴性。肝、胆 B 超示:胆囊萎缩呈一条直线,肝脏结构正常。诊为“急性肝损害,重症胆囊炎”收住院。患者既往身体健康,未患过肝炎、结核等传染病,无高血压及糖尿病史。

查体:T 36.7℃,P 80 次/min,R 20 次/min,BP 110/70mmHg,中年男性,消瘦体形,神志清,精(下转第 75 页)

注:与空白组比较,**P*<0.05。

2.2 赤芍对肿瘤组织 MVD 和 VEGF 染色的影响 低剂量及中剂量组的 MVD 及 VEGF 均高于生理盐水组,但无统计学差异。而高剂量组的 MVD 则明显高于生理盐水组,*P*<0.01,VEGF 也显著高于生理盐水组,*P*<0.05。详见表 2。说明中、低剂量的赤芍煎剂对肿瘤 MVD 及 VEGF 影响不大,而高剂量赤芍煎剂则能提高肿瘤 MVD 及 VEGF 表达。

表 2 赤芍煎剂对肿瘤 MVD 及 VEGF 的影响 ($\bar{X}\pm S$)

组别	n	给药剂量 /g·kg ⁻¹	MVD	VEGF 阳性率 /%
空白对照组	10		33.12 ± 7.33	63.5
低剂量组	10	6	34.26 ± 6.67	64.6
中剂量组	10	8	36.85 ± 6.16	65.7
高剂量组	10	10	45.12 ± 9.10 **	77.4*

注:与空白组比较,**P*<0.05,***P*<0.01。

2.3 莪术对肿瘤组织 MVD 和 VEGF 染色的影响 低剂量组的 MVD 及 VEGF 略低于生理盐水组,但无显著性差异。中剂量和高剂量组的 MVD 及 VEGF 则明显高于生理盐水组,*P*<0.05,但中剂量组与高剂量组无显著性差异,说明并非莪术剂量越高对 MVD 及 VEGF 的影响越大。详见表 3。

表 3 莪术煎剂对肿瘤 MVD 及 VEGF 的影响 ($\bar{X}\pm S$)

组别	n	给药剂量 /g·kg ⁻¹	MVD	VEGF 阳性率 /%
空白对照组	10		37.16 ± 7.32	60.1
低剂量组	10	6	36.42 ± 7.39	62.4
中剂量组	10	8	44.44 ± 8.98 *	70.8*
高剂量组	10	10	46.23 ± 9.27*	72.5*

注:与空白组比较,**P*<0.05。

3 讨论

恶性肿瘤的一大特性就是无限制地侵袭性生长和远处转移,这一特性依赖于肿瘤血管生成,抑制血管生成则能够显著抑制肿瘤的生长和转移^[1]。血管内皮生长因子(VEGF)是一种高效、特异地作用于血管内皮细胞的促血管生长因子,与肿瘤的生长和转移密切相关^[2],降低 VEGF 的表达则能起到抑制肿瘤血管生成的作用。

中医学认为,恶性肿瘤的病理基础离不开“血瘀”,有人甚至认为“血瘀”证贯穿于恶性肿瘤的整个发展过程。因此,活血化瘀法已在肿瘤临床得到广泛应用,并且得到公认。但

(上接第 2 页)神可,全身皮肤、巩膜黄染,浅表淋巴结未触及肿大,眼睑无水肿,口唇无青紫。颈软,气管居中,甲状腺无肿大。双肺呼吸音粗,未闻及干湿性罗音,心率 80 次/min,节律整齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹软,肝、脾肋缘下未触及,未触及包块,无触痛。双下肢无水肿,双病理征阴性。患者入院后,予以甘利欣保肝,帮达、利胆片抗炎、利胆及对症处理。并查巨细胞病毒抗体、EB 病毒酶标,结果示均阴性;血清抗核抗体(ANA),抗平滑肌抗体(SMA)均为阴性。可以排除自身免疫性肝炎。经过以上治疗 15d,患者无腹胀,饮食可,皮肤、巩膜黄染消退。复查肝功能示:ALT:57.2U/L, G:30g/L, A/G:1:3, TBIL:43μmol/L, DBIL:33.6μmol/L, IBIL:9.4μmol/L,继续予以保肝治疗 10d,肝功能各项指标均恢复正常,胆囊 B 超示:胆囊大小正常。患者痊愈出院。

讨论:酮替芬作为肥大细胞膜稳定剂,临床上常用于过敏性鼻炎、过敏性支气管哮喘及过敏性皮肤病的治疗。它的一般副作用和毒性是:(1)常见有嗜睡、乏力、食欲不振、恶

近些年来研究却提出了新的问题,活血化瘀中药是否会促进肿瘤的转移?很多学者从肿瘤血管生成的角度对这一问题进行了探讨。有研究认为活血化瘀中药会促进肿瘤的转移,如已有研究发现丹参、赤芍能促进大鼠移植瘤高表达 VEGF 及肿瘤血管的形成,促进大鼠移植瘤模型肝转移的发生^[3]。也有研究发现,有些活血化瘀中药如川芎嗪注射液对肿瘤转移有抑制作用,而有些中药如丹参注射液则对肿瘤转移无影响^[4]。还有研究表明,仅将三棱、莪术两药合用,则能促进肝癌模型大鼠血清 VEGF 的表达,可能具有促进肿瘤生长或转移的作用,但配伍白芍、黄芪后,又能降低模型大鼠血清 VEGF 的表达,推测分析认为可能是配伍之间的作用^[5]。因此,活血化瘀中药对肿瘤血管生成的影响研究还有待进一步深入。

本研究对丹参、赤芍、莪术 3 味中药进行了单药实验,发现这 3 味中药能不同程度地提高小鼠 Lewis 肺癌 VEGF 的表达,促进肿瘤血管生成。其对肿瘤 MVD 和 VEGF 的影响强度与给药剂量有一定关系,但并非给药剂量越大,影响程度越强。与其他中药配伍使用,是否会象有些研究^[7]一样出现相反的结果,有待进一步探讨。

参考文献

[1]Weidner N.Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma and other solid tumors [J].Breast Cancer Res Treat,1995,36(2): 169~180
[2]Mattern J,Koomage R,Volm M. Biological characterization of subgroups of squamous cell lung carcinomas [J].Clin Cancer Res, 1999,5(6): 1 459~1 463
[3]Folkman J.Angiogenesis in cancer vascular rheumatism and other disease [J].Nat Med,1995,1: 27~31
[4]曾民德,王泰龄,王宝恩.肝纤维化诊断及疗效评估共识[J].中华肝病杂志,2002,10(5): 327~328
[5]丁罡,宋明志,于尔辛.丹参、赤芍对大鼠 Walker256 癌肝转移影响机制的研究[J].中国癌症杂志,2001, 11 (4): 364~366
[6]陈刚,徐晓玉,严鹏科,等.川芎嗪和丹参对小鼠 Lewis 肺癌生长的抑制作用与血管生成的关系[J].中草药,2004,35(3): 296~299
[7]丁荣杰,唐德才.三棱、莪术对移植性肝癌大鼠 VEGF 的影响[J].中华实用中西医杂志,2005,18(18): 1 047~1 048

(收稿日期: 2005-10-08)

心,偶见头痛、头晕。(2)个别病例肝功能异常,但较轻微。患者在未服其他药物的情况下,只口服了 4 片酮替芬,就引起了急性肝损害及 胆囊萎缩,在临床上实属少见。

有资料表明,在诊断“肝炎”的患者中 10%~20%为药物性肝损害,因黄疸住院的患者中 2%~5%为药物性肝损害,15%~30%爆发性肝衰竭和 20%~50%非病毒性慢性肝炎与药物有关。估计有 500~1000 种药物可引起肝损害。所以,我们临床医师应认真学习药物知识,开展药代和药动学研究,注意个体差异,密切观察机体临床反应,随时调整剂量或停药及更换药物,建立药物不良反应监测系统,以不断提高用药水平,防止脏器损害^[1]。

参考文献

[1]盛瑞媛.全国内科合理用药与防止药物性脏器损害学术会议纪要 [J].中华内科杂志,2003,42(4): 265

(收稿日期: 2005-06-27)