DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.12.018
第26卷第12期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 12
2004年6月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jun. 2004

文章编号:1000-5404(2004)12-1079-05

论著

兔胎肺Ⅱ型细胞发育与表面活性物质蛋白基因表达的关系及其调节

王凤英,王玉梅,龙 玲,江 露,曹红卫,史常旭 (第三军医大学西南医院妇产科,重庆 400038)

提 要:目的 探讨兔胎肺Ⅱ细胞发育程度与表面活性物质蛋白(surfactant proteins, SPs)mRNA表达的关系以及地塞米松(Dex)、TRH、EGF等药物对其的调节作用。方法 在孕兔妊娠22~24 d或24~26 d静脉分别给予生理盐水(对照)、Dex、EGF、TRH处理,于妊娠25 d及27 d取胎肺,通过电镜观察兔胎肺Ⅱ型细胞发育程度,采用RT-PCR和Southern blot检测胎肺SP-A、SP-B及SP-C的mRNA水平。结果 在妊娠27 d,Dex、EGF及TRH处理组胎肺Ⅱ细胞比对照组更成熟,板层体数量明显多于对照组,糖原含量比对照组少,同时,各处理组27 d胎肺SP-B mRNA水平显著高于对照组,但SP-A和SP-C的mRNA水平在各组间无明显差异。在妊娠25 d,除Dex组胎肺的个别Ⅱ细胞内可见少量未成熟板层体外,对照组和其余处理组胎肺Ⅱ细胞内均未见板层体,相反,所有胎肺均可见大量糖原颗粒。此外,25 d胎肺的SP-B mRNA在对照组、EGF和TRH处理组均无明显表达,仅Dex处理组的部分胎肺可见低水平表达,而SP-A和SP-C mRNA在各组胎肺均有较高水平表达。结论 SP-A、SP-B和SP-C mRNA在兔胎肺表达的时间并不一致,胎肺SP-A和SP-C mRNA的表达和升高早于SP-B mRNA,其水平在妊娠后期的一定时间内相对稳定。SP-B mRNA的检出晚于SP-A和SP-C mRNA,其在胎肺的表达和升高时间与Ⅱ型细胞内板层体的出现和增加时间一致,可能为胎肺Ⅱ型细胞分化和成熟的标志之一。Dex、EGF和TRH产前母体处理均可促进胎兔肺Ⅱ型细胞发育和SP-B mRNA的表达,但在妊娠的较早时间,Dex的调节作用可能比EGF和TRH更明显。

关键词:兔胎肺;肺Ⅱ型细胞;表面活性物质
中图法分类号:R322.35;R329.28;R394.2 文献标识码:A

Relation and regulation of development of alveolar type Ⅱ cell and expression of SP mRNAs in fetal rabbit lung

WANG Feng-ying, WANG Yu-mei, Long Ling, JIANG Lu, CAO Hong-wei, SHI Chang-xu (Department of Obstetric and Gynecology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the relation of alveolar type Ⅱ cell development and SP mRNAs expression in fetal rabbit lung, and to investigate the regulatory effects of epidermal growth factor (EGF), thyrotropin releasing hormone (TRH), and dexamethasone (Dex) on them. **Methods** Pregnant rabbits were divided into EGF-treated, TRH-treated, Dex-treated, and control groups with 16 in each. EGF, TRH, Dex, and saline were given intravenously respectively, at 22—24 d or 24—26 d after gestation. Ultrastructure of alveolar type Ⅱ cells in fetal lungs was observed using electron microscopy, and the levels of SP-A, SP-B, and SP-C mRNA were detected by RT-PCR and Southern blotting. **Results** Alveolar type Ⅱ cells of fetal lungs in EGF, TRH, and Dex treated groups contained more lamellar bodies and less glycogen than those in control group at 27 d after gestation. SP-B mRNA levels from EGF, TRH, and Dex treated fetal lungs were also significantly higher than those from control group, but no significant difference of SP-A and SP-C mRNA levels were found among the four groups. In 25 d lung, only few type Ⅱ cell in Dex-treated group contained a few small lamellar bodies, and no lamellar body was found in other treated groups and control group. However, glycogen was very abundant in every group. Also, only Dex appeared to increase the expression of SP-B mRNA at a lower level, and SP-B mRNA was undetectable in other groups in 25 d lung. But the expression of SP-A and SP-C mRNA was at a high level in all groups. **Conclusion** The time of expression for SP-A and SP-C mRNA is earlier than that of SP-B mRNA in fetal rabbit lung. SP-B mRNA expression is lower than

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39700149)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (39700149)
作者简介:王凤英(1965-),女,四川省高县人,博士,副主任护师,主要从事胚胎与胎儿发育方面的研究,发表论文21篇。电话:(023)68754000-65903
收稿日期:2003-11-07;修回日期:2004-04-02

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

SP-A or SP-C mRNA expression. The accumulation of detectable SP-B mRNA and the increase of SP-B mRNA level correspond to the appearance and the increment of lamellar body numbers in type Ⅱ cell. It suggests that the increase of SP-B mRNA level may be a marker of differentiation and mature of type Ⅱ cell in fetal lung. Prenatal maternal treatment with Dex, EGF, and TRH can promote the development of type Ⅱ cell and increase the expression of SP-B mRNA in rabbit fatal lung, but the up-regulation of Dex may be more significant at the early stage of gestation.

Key words: fetal lung; type Ⅱ cell; surfactant protein

胎肺Ⅱ型细胞可合成和分泌表面活性物质,后者为维持正常呼吸功能所必须。板层体为表面活性物质在Ⅱ型细胞内的储存形式,是Ⅱ型细胞分化和成熟的特征性标志。表面活性物质蛋白(surfactant protein, SP)约占表面活性物质的10%, SP不仅能协助表面活性物质磷脂降低肺泡表面张力,而且关系到表面活性物质合成、分泌的调节及肺的局部免疫防御。SPs包括SP-A、SP-B、SP-C、SP-D等四种蛋白,其中SP-A、SP-B、SP-C维持正常肺功能的作用已阐明,但3种蛋白基因在胎肺发育过程中的表达时间及与Ⅱ型细胞形态发育的关系尚不清楚。已有的研究表明地塞米松(dexamethasone, Dex)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和促甲状腺素释放激素(thyrotropin releasing hormone, TRH)能促进胎肺Ⅱ型细胞发育[1~3],但这些物质在不同妊娠时间对SP-A、SP-B、SP-C 3种表面活性物质蛋白基因表达的影响情况未被完全阐明。因此本研究通过比较TRH、EGF及Dex经母体处理后对胎兔肺Ⅱ型细胞发育及SP-A、SP-B、SP-C mRNA表达的影响,探讨兔胎肺Ⅱ型细胞成熟与SP-A、SP-B、SP-C基因表达的关系以及促胎肺成熟药物在不同妊娠阶段对胎肺发育的影响程度。

1 材料和方法

1.1 动物处理及胎肺留取

采用日本种大耳雌性白兔,在第三军医大学实验动物中心交配和饲养,获孕兔48只,随机分为4组,每组12只,于妊娠第22天或24天开始分别用生理盐水(对照组)、Dex(2.5 mg/d, Dex处理组)、TRH(40 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$, TRH处理组)及EGF(20 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$, EGF处理组)静脉注射,连续用药3 d,于妊娠第25或27天剖宫娩出胎仔,取胎肺,一部分胎肺用3%的戊二醛固定用于透射电镜观察。一部分胎肺置入液氮用于基因分析。

1.2 电镜观察

将戊二醛固定的胎肺按电镜常规处理标本,通过透射电镜(日本JEOL公司JEM 2000EX型)观察胎肺Ⅱ型上皮细胞的发育情况。

1.3 胎肺总RNA的提取

将液氮保存的样品置于Tripure(Roche)分离液中,用玻璃匀浆器快速匀浆,参照文献[4]提取和纯化RNA。提取后的RNA样品通过核酸分析仪测定260、280 nm波长的*OD*值及核酸浓度,OD_{260}/OD_{280}比值在1.8以上方用于进一步实验。

1.4 SP-A、SP-B、SP-C mRNA的RT-PCR

1.4.1 引物序列 SP-A、SP-B和SP-C的上、下游引物分别根据GenBank L19387、U17106及S51597的mRNA序列设计(上海生工生物工程有限公司合成)。SP-A:上游引物5′-GGAGTCTAGAGGAGAACGAG-3′,下游引物5′-CTCACTGCTGCCTTGTGTAG-3′,产物长度为564 bp;SP-B:上游引物5′-ATCGTCAACATCCTAACCAAG-3′,下游引物5′-AGCTGGAACTCAAACTGGTG-3′,产物长度为1 303 bp;SP-C:上游引物5′-AACGTCTTCTCATCGTGGTC-3′,下游引物5′-AGATGTAGATGAGAGGCACC-3′,产物长度为467 bp;β-actin:上游引物5′-AGGAGCACCCCGTGCTGCTGA-3′,下游引物5′-GTCCACCGCAAATGCTTCTAG-3′,产物长度为833 bp。

1.4.2 RT-PCR 反应体系:按RT-PCR试剂盒(Promega)说明书配制。总反应体积50 μl。各样品同时扩增β-actin作为内参照。RT-PCR反应参数:48 ℃, 45 min;94 ℃, 2 min;94 ℃, 30 s→50 ℃(β-actin为60 ℃), 1 min→68 ℃, 2 min(40次循环);68 ℃, 7 min。

1.5 产物电泳及Southern blot

RT-PCR产物用1.5%琼脂糖凝胶电泳,之后进行凝胶成像,用毛细管转移法[5]将产物转移至尼龙膜(Roche)。转移结束后,尼龙膜于80 ℃烤30~60 min使DNA固定于膜上。

1.6 寡核苷酸探针的标记和纯化

用于RT-PCR产物Southern杂交的寡核苷酸探针序列分别如下:SP-A:5′-GCTGCTCCCCCATAATCACCAATC-3′;SP-B:5′-ATTTGTGGAGCTGCACACGCCCCA-3′;SP-C:5′-CCACCGGCATTGTCACCTGCG-3′;β-actin:5′-CATCACCATTGGCAATGAGCGG TTCCGCTG-3′。采用T4噬菌体多核苷酸激酶催化的磷酸化反应及乙醇沉淀法标记和纯化寡核苷酸探针。

1.7 杂交和放射自显影

将印迹尼龙膜置于一容器中,加入预杂交液,密封容器,55 ℃预杂交5 h以上。弃去预杂交液,加入新的预杂交液和已标记的探针,55 ℃杂交过夜。取出印迹膜,将印迹膜与X光片(Kodak)紧贴一起置于两侧已固定增感屏的片盒中,-50 ℃冰箱内曝光至有清晰影像出现。

1.8 统计学分析

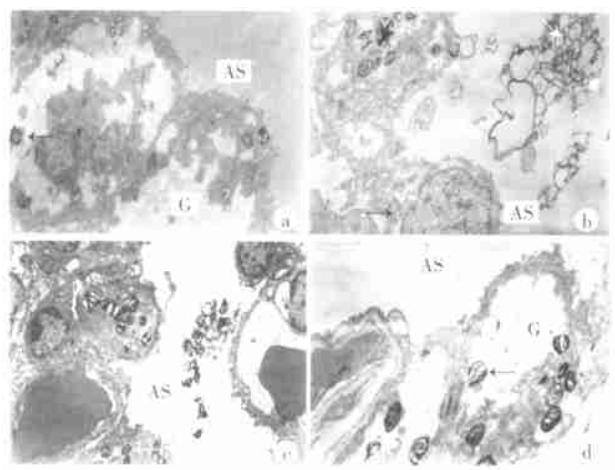
通过图像扫描仪将杂交印迹进行扫描,用Photoshop软件分别测得SP-A、SP-B、SP-C和β-actin杂交信号的灰度值。以目的基因灰度值与相同样本的β-actin的灰度值的比值作为统计参数,采用SPSS10.0统计软件行方差分析及均数间多重比较。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2　结果

2.1　胎肺Ⅱ型细胞发育情况

地塞米松、TRH 和 EGF 处理组 27 d 的胎肺不仅表现为可鉴定的Ⅱ型上皮细胞(即含有板层体的Ⅱ型上皮细胞)数量显著多于对照组, 而且单个Ⅱ型上皮细胞内板层体的数目也多于对照组, 并常见向肺泡腔排出的大量板层体, 胞浆内糖原沉积池小或不明显; 对照组胎肺Ⅱ型上皮细胞胞浆内板层体数目较少, 板层体形状较小, 细胞内糖元沉积池明显大于其它处理组(图 1a～d)。在部分样本, 对照组胞浆内其它细胞器如线粒体、内质网等发育也比各处理组差。



AS: Alveolar cavity; G: Glycogen pool; ←: Lamellar body; a: Control (TEM×4 000); b: EGF-treated group (TEM×3 000); c: TRH treated group (TEM×3 000); d: Dex-treated group (TEM×4 000)

图 1　27 d 胎肺超微结构

Fig 1　Ultrastructure of fetal lungs at 27 d of gestation

妊娠第 25 天的胎肺发育程度明显不如 27 天的胎肺成熟, 极少有特征性Ⅱ型上皮细胞出现, 除地塞米松处理组个别细胞内含有少量不成熟的板层体外(图 2a), 其余处理组和对照组均未发现板层体。此外, 胞浆内其它细胞器也很少见到, 相反, 糖原沉积在各组胎肺的细胞浆内均非常丰富, 在对照组几乎充满全部胞浆(图 2b)。



AS: Alveolar cavity; G: Glycogen pool; ←: Lamellar body; a: Control (TEM×2 500); b: Dex-treated group (TEM×4 000)

图 2　对照组和地塞米松组 25 d 胎肺超微结构

Fig 2　Ultrastructure of fetal lungs at 25 d of gestation

2.2　各组胎肺 SP-A、SP-B、SP-C mRNA 水平

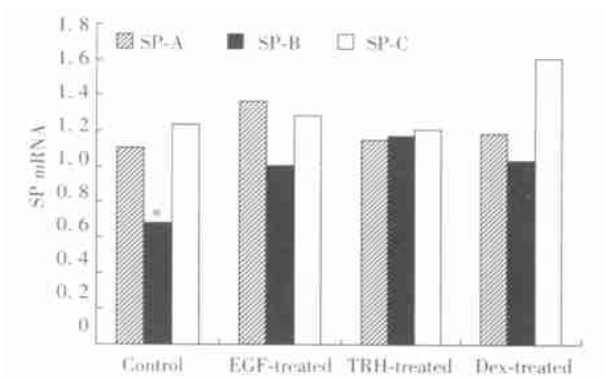
SP-A、SP-B、SP-C mRNA RT-PCR 产物(SP-B 上样量为 10 μl, SP-A、SP-C 和β-actin 上样量为 5 μl)的 Southern blot 图像如图 3。用β-actin 标化后, 27 d 胎肺 SPmRNAs 的相对水平见图 4。Dex、EGF 和 TRH 处理组胎肺 SP-B mRNA 水平明显高于对照组, 但各处理组胎肺 SP-A mRNA 和 SP-C mRNA 水平与对照组比较均无显著差别($P > 0.05$)。



1: β-actin; 2: SP-C; 3: SP-B; 4: SP-A

图 3　SP mRNAs RT-PCR 产物的 Southern 印迹图像

Fig 3　Southern blot of RT-PCR products of maternal lung SP mRNAs



*: $P < 0.05$, *vs* EGF, TRH, Dex-treated groups

图 4　27 d 胎肺的 SP mRNA 水平

Fig 4　SP mRNA levels in 27 d fetal lungs of different groups

在妊娠 25 d, 虽然各处理组和对照组胎肺均有较高水平的 SP-A mRNA 和 SP-C mRNA 的表达, 但 SP-B mRNA 的表达仅见于地塞米松处理组的部分胎肺(3/5 样本), 且表达水平低(图 5)。



1—4: Control; 5—8: Dex-treated rabbits

图 5　对照组和 Dex 处理组 25 d 胎肺 SP mRNA RT-PCR 产物电泳图

Fig 5　Electrophoresis of RT-PCR products of SP mRNAs in 25 d fetal lungs

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

2.3 SP-A、SP-B、SP-C mRNA 的表达差异

数据分析对照组 SP-A、SP-B、SP-C mRNA 水平的关系表明，相同妊娠时间胎肺 SP-A、SP-B 和 SP-C mRNA 之间存在明显差异，SP-A mRNA 和 SP-C mRNA 水平显著高于 SP-B mRNA 水平（表 1），SP-A、SP-C mRNA 分别为 SP-B mRNA 的 182% 和 189%。

表 1 对照组胎肺 3 种 SP mRNA 的相对含量（$n=7$）

Tab 1 Relative contents of three kinds of SP mRNAs in 27 d fetal lung in control group（$n=7$）

	$\bar{x}\pm s$
SP-A mRNA	1.214 3±0.103 9 **
SP-B mRNA	0.666 1±0.007 8
SP-C mRNA	1.259 4±0.066 3 **

**：$P<0.001$，*vs* SP-B mRNA

3 讨论

板层体是肺内表面活性物质的贮存形式，由肺 II 型上皮细胞合成和分泌，是肺 II 型上皮细胞分化成熟的特征性标志，而糖原池大小在一定时间内与胎肺成熟存在着相反的关系。从我们的电镜观察结果分析，各处理组第 27 天的胎肺 II 型上皮细胞胞浆内板层体数量明显多于对照组，而糖原池比对照组小，表明 TRH、EGF 和地塞米松在妊娠第 24 天至 26 天处理均能促进胎肺 II 型上皮细胞的分化和成熟。

本研究表明胎肺 II 型上皮细胞在第 25 天时均未分化成熟，各处理组几乎未见到板层体出现，这一结果表明在兔妊娠第 22～24 天用 Dex、EGF、TRH 处理均不能达到使肺 II 型上皮细胞分化成熟及表面活性物质合成的目的。虽然 Dex 的作用程度略好于 EGF 和 TRH，但不能排除药物间处理剂量差异造成的影响。

近年的研究表明遗传性 SP-B 缺失是足月新生儿呼吸衰竭的一种原因，其特征是胎肺完全缺乏 SP-B mRNA 及其蛋白质[6]。电镜下，SP-B 缺失的动物肺 II 型上皮细胞完全缺乏板层体，这是由于缺乏 SP-B 而导致不能包装表面活性物质磷脂成为同心性板层结构所致[7]。

本研究表明在妊娠 24～26 d 孕兔用 Dex、TRH 及 EGF 处理均可增加胎肺 SP-B mRNA 的含量，且三者的作用程度无明显差异，而对照组 SP-B mRNA 水平明显低于对照组。但在妊娠 22～24 d，仅 Dex 组的部分胎肺可见 SP-B mRNA 表达。这些结果提示胎肺 SP-B mRNA 的出现和增加与 II 型细胞内板层体的出现和增加一致，表明 SP-B 的基因表达与板层体的形成紧密相关，提示 SP-B mRNA 水平升高可能是胎肺功能更成熟的表现。妊娠 25 d 胎肺可能正是由于 SP-B mRNA 缺乏或不足，影响了 SP-B 的表达，因而不能帮助磷脂形成板层体结构。此外，本研究结果也提示这些药物对胎肺发育的促进作用受妊娠时间的限制，在胎肺发育的早期阶段，这些激素对肺 II 型上皮细胞的功能分化无明显作用。这些结果也许可以解释“在人妊娠 24～29 周用 Dex 处理并不能减少 RDS 发生”[8] 的部分原因。但在本研究使用的剂量范围内，Dex 也许能够在更早的时间促进胎肺的形态分化和功能成熟。

有报道胎兔肺 SP-A、SP-B、SP-C mRNAs 的出现时间分别在妊娠第 24、22、22 天[9,10]。但另外的研究表明胎兔 SP-B mRNA 最早检出的时间在妊娠 24 d，SP-A mRNA 最早检出时间大约在可鉴定的 II 型上皮细胞（即包含板层体的 II 型上皮细胞）出现时（约在妊娠 26 d）[11]。我们的结果与这些结果有所不同。我们发现在兔妊娠 27 d 时，胎肺 SP mRNAs 的表达已达到或高于成兔 SP mRNA 水平（数据未列出），但 3 种 SP mRNAs 的表达并不一致，SP-B mRNA 的检出时间晚于 SP-A mRNA 和 SP-C mRNA；在同一妊娠时间，SP-B mRNA 水平明显低于 SP-A 和 SP-C 的 mRNA。因此，我们推测 EGF、TRH 及 Dex 对 SP-A 和 SP-C mRNAs 无明显影响的原因可能系其表达已接近或达到成熟水平，因而对这些因素的刺激无明显反应。此外，我们发现在含板层体的 II 型上皮细胞出现之前，胎肺即能检出较高水平的 SP-A mRNA，因此，本研究不支持“SP-A mRNA 检出时间与可鉴定的 II 型上皮细胞出现时间近似或一致”的观点，相反，我们发现 SP-B mRNA 的出现才与可鉴别的 II 型上皮细胞的出现时间接近，结果证实“胎兔可鉴别的 II 型上皮细胞大约在妊娠第 26 天后开始出现”。提示 SP-B mRNA 水平的升高可能是胎肺 II 型上皮细胞分化成熟的另一个标志。

参考文献：

[1] Chinoy M R, Zgleszewski S W, Cilley R E, *et al*. Influence of epidermal growth factor, transforming growth factor beta-1 on patterns of fetal mouse lung branching morphogenesis in organ culture[J]. Pediatr Pulmonol, 1998, 25(4): 244－256.

[2] Liggins G C. Thyrotrophin-releasing hormone (TRH) and lung maturation[J]. Reprod Fertil Dev, 1995, 7(3): 443－450.

[3] Zgleszewski S W, Cilley R E, Krummel T M, *et al*. Effect of Dexamethasone, epidermal growth factors, and tracheal ligation on the development of nitrofen-exposed hypoplastic murine fetal lungs in organ culture[J]. J Pediatr Surg, 1999, 34(8): 1187－1195.

[4] 迪芬巴赫 CW，德维克斯勒 GS. 黄培堂等译. PCR 技术实验指南[M]. 北京：科学出版社，1999. 206－207.

[5] 萨姆布鲁克 J，弗里奇 EF，曼尼阿蒂斯 T. 金冬雁等译. 分子克隆

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

实验指南[M]. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 1996. 366－367.
[6] Somaschini M, Wert S, Mangili G, *et al*. Hereditary surfactant protein B deficiency resulting from a novel mutation[J]. Intensive Care Med, 2000, 26(1): 97－100.
[7] Stahlman M T, Gray M P, Falconieri M W, *et al*. Lamellar body formation in normal and surfactant protein B deficient fetal mice[J]. Lab Invest, 2000, 80: 395－403.
[8] Silver R K, Vyskocil C, Solomon S L, *et al*. Randomized trial of antenatal dexamethasone in surfactant-treated infants delivery before 30 weeks' gestation[J]. Obstet Gynecol, 1996, 87(5 Pt1): 683－691.
[9] Xu J, Yao L J, Fred Possmayer, *et al*. Regulation of mRNA levels for pulmonary surfactant-associated proteins in developing rabbit lung[J]. Biochim Biophys Acta, 1995, 1254(3): 302.
[10] Grummer M A, Zachman R D. Retinoic acid and dexamethone affect RAR-β and surfactant protein C mRNA in the MLE lung cell line[J]. Am J Physiol, 1998, 274 (Lung Cell Mol Physiol 18): L1－7.
[11] Schellhase D E, Shannon J M. Effects of maternal dexamethasone on expression of SP-A, SP-B, and SP-C in the fetal rat lung[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1991, 4(4): 304－312.

(编辑 刘洪娥)

文章编号: 1000-5404(2004)12-1083-01

个案与短篇

西布曲明致药物性肝炎 1 例

A case report of drug hepatitis induced by sibutramine

张 一鸣, 向 德栋 (第三军医大学西南医院全军感染病研究所, 重庆 400038)

1 临床资料

患者, 女, 18 岁, 因乏力、纳差 3 月余, 加重伴尿黄 10 d 于 2003 年 9 月 4 日入院。患者于 2003 年 4 月开始服用减肥药西布曲明, 6 月份逐渐出现全身乏力、食欲不振, 活动后加重, 无呕血、黑便、发热、意识障碍等。入院前 10 d 患者上述症状明显加重, 尿呈浓茶色, 9 月 3 日呕吐出胃内容物 3 次。9 月 3 日院外查肝功能 ALT 1 100 IU/L, AST 546 IU/L, GGT 115 IU/L, TBIL 200 μmol/L; 各型肝炎病毒标志物阴性。为进一步诊治, 转诊我院, 以"药物性肝炎"入院。

入院查体: T 36.2 ℃, P 78 次/min, R 20 次/min, BP 111/66 mmHg, 神智清楚, 皮肤巩膜中度黄染, 未见肝掌及蜘蛛痔, 全身浅表淋巴结未扪及肿大, 腹软, 无压痛, 肝脾未触及, 移浊(－), 双下肢无水肿。实验室检查: ALT 842 IU/L, AST 493 IU/L, GGT 78 IU/L, ALP 151 IU/L, TP 63.8 g/L, Alb 37.9 g/L, G 25.9 g/L, TBIL 98.8 μmol/L, DBIL 60.9 μmol/L; 各型肝炎病毒标志物阴性, 抗-EB (－), 抗-CMV (－); 尿胆素(＋＋), 尿胆原(＋＋＋); 血常规正常。B 超示慢性胆囊炎, 余未见异常。入院后停用西布曲明, 予阿拓莫兰、勃乐斯、甘利欣、生脉等治疗。患者乏力、纳差等状况逐渐改善, 黄疸、尿色逐渐减退。3 周后复查肝功能 ALT 102 IU/L, AST 40 IU/L, GGT 54 IU/L, ALP 81 IU/L, TBIL 36.7 μmol/L, DBIL 20.3 μmol/L, 患者无不适症状, 出院。

2 讨论

西布曲明为口服中枢减肥药, 被吸收后在肝脏经细胞色素 P450 酶广泛代谢, 生成去甲基和双去甲基的两种主要活性代谢产物 M1 和 M2, 西布曲明、M1 和 M2 剂量依赖性抑制中枢细胞 5-HT 和去甲肾上腺素的再摄取, 降低食欲, 同时还通过机体产热促进脂肪组织消耗, 降低体质量[1,2]。其临床试验耐受良好, 常见副作用为头痛、口干、厌食、失眠、便秘、心悸和血压升高等, 但发生率均较低[1,3]。尚少见西布曲明引起药物性肝炎的报道。本例患者既往无肝病史, 服用西布曲明后逐渐出现乏力、纳差、尿黄等症状, 期间未服用其他肝损药物, 查肝功能异常, 结合查体、B 超、病毒标志物检测, 可排除病毒性肝炎、脂肪肝等, 因此考虑系西布曲明引起的肝损害。停用该药物并经保肝支持治疗后肝功能改善, 支持这一诊断。西布曲明和其代谢产物 M1、M2 可能直接或通过免疫机制引起肝损害。本例提示, 西布曲明作为 FDA 批准上市的两种减肥药之一, 尽管临床试验显示其耐受性良好, 用药期间仍应监测肝功能, 警惕引起肝脏损害的发生。

关键词: 药物性肝炎; 西布曲明
中图法分类号: R575.102 文献标识码: B

参考文献:

[1] 左晓春, 笪宏远. 新一代减肥药-西布曲明[J]. 中国临床药理学杂志, 2000, 16(2): 155－157.
[2] Fanghanel G, Cortinas L, Sanchez-Reyes L, *et al*. Second phase of a double-blind study clinical trial on Sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity: 6 months after treatment cross-over[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001, 25(5): 741－747.
[3] Bray G. Drug treatment of obesity[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2001, 2(4): 403－418

(编辑 陈聪连)

作者简介: 张一鸣(1981－), 男, 河南省郑州市人, 学员。电话: (023)68752414
收稿日期: 2003-10-19; 修回日期: 2004-02-13

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net