

利福平对小鼠同种异体半心移植存活时间的影响

汤少明* 罗少军 颜大胜

(湛江医学院附属医院整形研究室, 湛江 524001)

摘要 利福平以500 mg/kg 剂量连续灌胃两周, 实验结果表明该药能明显地延长小鼠同种异体半心移植的存活时间, 延缓移植排斥反应的发生, 呈现明显的免疫抑制作用。

关键词 利福平 小鼠心脏 移植 存活时间

寻找较为理想的免疫抑制剂, 仍是移植免疫研究中的重要课题。利福平是利福霉素B的半合成衍生物, 是临床上广泛应用的抗结核药物之一。人们注意到该药在实验和临床上表现出一定的免疫抑制作用, 也是临床上利用其副作用来治疗免疫性疾病的唯一的抗生素^[1-3]。但该药对小鼠移植免疫的影响, 作者尚未见报道。本文就此问题, 进行初步观察。

材料与方 法

实验动物

供体: 新生24 h内 NIH 小鼠, 雌雄兼用。

受体: ICR 纯种小鼠, 日龄 55 ± 7 d, 体重 25.9 ± 2.9 g, 雄性。

供、受体鼠均由本室提供。

实验药物

利福平: 四川省成都制药三厂, 批号为881101。配成500 mg/kg混悬液。

硫唑嘌呤: 上海黄河制药厂, 批号为850301。配成0.6%混悬液。

以上药物用生理盐水配成混悬液后灌胃给药, 1次/d, 连续14 d。

实验分组

小鼠随机分为三组, 每组12只。

生理盐水对照组: 给予等量生理盐水灌胃。

硫唑嘌呤对照组: 用0.6% 硫唑嘌呤混悬液灌胃, 为免疫抑制剂阳性对照组。

利福平药物组: 利福平按500 mg/kg剂量给药。

以上各组, 均于手术当日开始给药。

动物模型

采用文献报道方法^[4], 稍加改进。即用浓度1.5%戊巴比妥钠(0.1 ml/20 g)腹腔注射麻醉后, 剃毛, 1%新洁尔灭 酊耳廓局部消毒。在耳廓背侧中线之下1/3处作一3~4 mm横切口, 以显微剪刀向耳尖方向仔细分离出约 2×6 mm的皮下隧道, 将供心取出后沿纵轴剪开, 用显微尖镊直接将半心送入受体耳廓隧道内, 轻压隧道上方皮肤以排出隧道内残余空气, 切口不作缝合, 分离隧道时避免损伤血管, 手术时注意无菌操作, 移植心肌组织离体时间勿超过2 min。

结果判断

术后d 6起, 间日测录移植半心组织的心电图(上海医用电子仪器厂产XDH-3型心电图机)。在接近排异终点阶段, 每测量之。以心电图消失为排斥终点。若首次测心电

* 汤少明, 36岁, 1989年广东医学院硕士研究生毕业, 助理研究员, 获省市自然科学优秀论文三等奖各1篇。

图时移植心肌无心电活动,则为手术失败,结果不作最后统计。

测录心电图时,正负电极分别置于植床之前后或左右两侧。接地极联于受鼠左后肢。记录时取心电图上II导联。衰减取1,纸速25 mm/s,定准电压1毫伏=20 mm。

实验结果

利福平对小鼠同种异体移植心脏存活时间的影响

各组小鼠同种异体半心移植的存活时间见表1。

表1. 利福平对小鼠同种半心移植存活时间的影响

组别	鼠数	存活全距	移植心肌平均存活时间(MST±s, d)	P值
生理盐水	12	8~13	8.83±1.5	
硫唑嘌呤	12	10~16	11.83±2.1	<0.001
利福平	12	12~18	14.67±2.1	<0.001

生理盐水对照组中有7个鼠于植心后d8出现排异终点,植心13d全部移植心脏的心电消失。硫唑嘌呤对照组于植心后d10有4个鼠心电消失,d12心电消失者为75%。利福平组则迟至12d才有3个鼠出现排异终点,但半数以上迟至移植后14d才出现心电消失,最长存活时间为18d。方差分析示利福平组及硫唑嘌呤阳性对照组与正常对照组比较,其差异有高度显著性意义($P<0.001$)。

利福平对移植半心排斥率的影响

对小鼠同种半心移植排斥率的观察显示:生理盐水对照组绝大多数小鼠移植半心在10d内心电消失(91.67%),阳性对照组在10d内排斥率为33.33%,移植12d内出现排异终点者为75%。利福平组在12d内出现排异终点者仅为25%,14d为58.33%。

对移植半心后9d各组小鼠的累计排斥

率作网格表确切概率法计算,可见利福平能非常显著降低移植半心的排斥率(表2)。

表2 各组小鼠植心后9d排斥率(%)

组别	鼠数(只)	排斥数	排斥率(%)
生理盐水	12	10	83.33
硫唑嘌呤	12	0	0
利福平	12	0	0

讨论

1963年 Fulmer 建立小鼠耳廓同种异体心脏移植模型后,相继有不少学者应用该模型观察移植排斥反应和进行免疫抑制剂筛选^[4]。该模型具有制备较易,能动态观察的优点,不失为一个筛选药物较为理想的模型。

同种移植物的排斥反应是一个十分复杂的免疫反应。Mason将这一过程概括为三个阶段:即辅助性T细胞对移植抗原的识别,包括抗原提呈;辅助性T细胞增殖分化和淋巴因子产生;以及各种效应机制的启动,涉及抗体、补体和活化巨噬细胞、细胞毒性T细胞、自然杀伤细胞以及抗体依赖细胞介导细胞毒等多种免疫分子和免疫细胞^[5]。小鼠半心移植的排斥反应虽有心脏的抗原性相对较弱的特点,也必然经过排斥反应的三个阶段。

我们的实验结果表明:利福平500 mg/kg剂量能明显地延长小鼠同种异体半心移植的存活时间;也能显著地降低移植半心的排斥率。结合到文献中报道的利福平的免疫抑制作用,诸如抑制巨噬细胞吞噬、抑制抗体产生和细胞介导的免疫;对巨噬细胞产生的IL-1和胸腺细胞对IL-1的反应能力表现了明显的抑制作用^[6],表明利福平延长小鼠同种异体半心移植存活时间的机制,涉及到同种移植物排斥反应的三个阶段。

致谢:郝新光老师指导

(下转第44页)

(上接第8页)

参 考 文 献

- 1 Goodman LS, Gilman A. The Pharmacological Basis Therapeutics. Macmillan Publishing Co. INC, 1980.
- 2 戴自英主编. 临床抗菌药理学. 北京: 人民卫生出版社, 1985.
- 3 陈丽君等. 利福平对小鼠体液免疫及巨噬细胞吞

噬功能的影响. 见: 陈肖庆等主编. 第四次全国抗生素学术会议论文集, 下册. 上海: 科学技术出版社, 1985年. 228-231.

- 4 王雪圃等. 422只小鼠异体游离心脏的实验观察. 中华器官移植杂志, 1984, 5(1):21
- 5 刘立华等. 雷公藤延长小鼠同种移植存活时间. 中国免疫学杂志, 1985, 1(3):40
- 6 李嗣英, Nelson DS. 国产利福平对小鼠细胞免疫反应的抑制作用. 中国抗生素杂志, 1988, 13(6):412

Rifampicin Prolongs Survival Time of Allogenic Heart Grafts in Mice

Tang Shaoming, et al.

(Dept. Plastic Surgery, Zhanjiang Medical College, Zhanjiang, 524023)

Abstract The effects of Rifampicin on transplantation immunity were investigated in mice. After p. o. administration of rifampicin 500 mg/kg per days for two weeks, it was found that, in comparison of rifampicin with the control group, the difference was very significant ($p < 0.01$). In other word, as a result of its immunosuppressive effects, rifampicin could prolongs the median survival time of allogenic heart grafts on ICR mice.

Key words Rifampicin • Heart Allogenic

收稿日期: 1992-04-17