مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۳، شماره ۱، بهار۹۲، صفحات ۱ تا ۶

Original Article

اثر پنتوکسی‌فیلین بر روی ضایعات ناشی از مصرف اکستازی در هپاتوسیت‌های کبد موش صحرایی

عالیه کریمی[۱]، شبنم موثقی[۲]، زهرا نادیا شریفی[۲]، منصوره سلیمانی[۳]، حامد شفارودی[۴]، مهرداد هاشمی[۵]

[۱] کارشناس ارشد سلولی و مولکولی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی
[۲] استادیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران
[۳] استادیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۴] استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی
[۵] دانشیار، گروه ژنتیک، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: *اکستازی جزو خانواده آمفتامین‌ها و یکی از متداول‌ترین داروهای مخدر در جهان است که منجر به بیقراری، اضطراب، توهم، مشکلات قلبی-عروقی و مسمومیت کبدی می‌گردد. اخیراً استفاده از گشادکننده های عروقی نظیر پنتوکسی فیلین به عنوان حفاظت کننده در برابر ضایعات ناشی از مصرف موادی نظیر الکل مورد ملاحظه قرار گرفته است. با توجه به این که تحقیقات اندکی در زمینه اثر حفاظتی پنتوکسی فیلین بر روی آسیب کبدی ناشی از مصرف داروانجام شده است، لذا بررسی تاثیر این دارو برروی ضایعات کبدی ناشی از مصرف اکستازی ضروری به نظر می‌رسد.*

روش بررسی: *این مطالعه تجربی بر روی ۲۵ موش صحرایی نر ویستار در پنج گروه شاهد، اکستازی (۷/۵ mg/kg)، آزمایشی ۱ (۱۰۰ mg/kg پنتوکسی فیلین همزمان با تزریق آخرین دوز اکستازی)، آزمایشی ۲ (۱۰۰ mg/kg پنتوکسی فیلین یک هفته قبل از تزریق اکستازی) و حامل (نرمال سالین) انجام شد. بعد از گذشت دو هفته، حیوانات کشته و کبد آنها جهت بررسی‌های بافتی و تعداد اجسام آپوپتوتیک توسط هماتوکسیلین – ائوزین و روش تانل رنگ آمیزی شد.*

یافته‌ها: *اجسام آپوپتوتیک و ضایعات هپاتوسیت‌ها در گروه‌های آزمایشی ۱ (تزریق هم‌زمان اکستازی و پنتوکسی فیلین) نسبت به سایر گروه‌ها کمتر بود و تفاوت این فاکتورها در گروه آزمایشی ۱ با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت.*

نتیجه‌گیری: *به نظر می‌رسد استفاده از پنتوکسی فیلین متعاقب مصرف اکستازی می‌تواند منجر به کاهش ضایعات بافت کبد و جلوگیری از القاء آپوپتوز گردد.*

واژگان کلیدی: *اکستازی، پنتوکسی فیلین، هپاتوسیت، سمیت کبدی، آپوپتوز.*

مقدمه

اکستازی (Ecstasy) یا MDMA (3,4- methylenedioxymethamphetamine) از خانواده آمفتامین‌ها نوعی داروی سایکواکتیو، توهم‌زا و یکی از متداول‌ترین مواد مخدر در سراسر جهان است. این ماده روان‌گردان به عنوان تحریک کننده جنسی و همچنین کاهنده ترس و اضطراب نیز مطرح شده است. مطالعات اپیدمیولوژیکی اخیر نشان می‌دهند که مصرف این مشتق سنتتیک از آمفتامین‌ها به طور گسترده‌ای در بین جوانان و در پارتی‌ها به خصوص در آمریکا و اروپا شایع می‌باشد. استفاده مکرر از این دارو به سلامت عمومی

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی، دکتر مهرداد هاشمی
(**email**: hashemi_mehrdad@yahoo.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۹۱/۶/۲۳
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۱/۱۱/۲۵

صدمات جدی وارد می‌نماید، به طوری که می‌توان علت اصلی آسیب کبدی در جوانان زیر ۲۵ سال را مربوط به استفاده از MDMA دانست. تولید ROS (Reactive Oxygen Species) در طی متابولیسم MDMA و کاهش GSH (گلوتاتیون احیا شده) ممکن است از دلایل این آسیب کبدی باشد (۲، ۱).

به کارگیری این ماده باعث مرگ برنامه ریزی شده سلول یا آپوپتوز (Apoptosis) می‌شود که با شکست (Cleavage) DNA، فعال شدن کاسپاز ۳ و فعال شدن ژن‌های پیش آپوپتوزی همراه است (۴، ۳).

هپاتوسیت‌های کبد نقش کلیدی در متابولیسم داروها و الکل ایفا کرده، هم‌چنین در متابولیسم چربی و اسیدهای چرب و چرخه روده‌ای- کبدی اسید های صفراوی فعالیت دارند.

آسیب هپاتوسیت‌ها نقص عملکرد کبد را به دنبال خواهد داشت. در بیشتر آسیب‌های کبدی، آپوپتوز نقش اصلی را بازی می‌کند که معمولا با التهاب و فیبروز همراه است. در سرطان کبد نیز هپاتوسیت‌ها آسیب می‌بینند که در این صورت حذف سلولی به وسیله آپوپتوز، موجب تحریک میتوژنز هپاتوسیت‌ها می‌شود. البته حذف یک پروتئین کلیدی پیش آپوپتوزی مانند MCL-1 (Myeloid cell leukemia1) فقط منجر به آپوپتوز نگشته، بلکه موجب بروز کارسینوژنز نیز می‌شود. تغییر سلولی به علت آپوپتوز، محرک‌های دایمی پیش آپوپتوز و ماتریکس خارج سلولی از عوامل سرطان کبد می‌باشند (۵، ۶).

تاکنون اثر حفاظتی بیش از ۱۰۰ ماده بر روی مرگ برنامه ریزی شده سلولی در مدل‌های آزمایشگاهی ثابت شده است (۱۰-۷). اخیراً استفاده از گشادکننده‌های عروقی یکی از استراتژی‌های مناسب و جدید به عنوان حفاظت کننده مورد ملاحظه قرار گرفته است. اهمیت گشاد کننده‌های عروقی از آنجایی ناشی شد که ملاحظه گردید بعضی از گروه‌های داروهای فوق الذکر مانند پنتوکسی فیلین [PTX(Pentoxyfilline)] یا همان 3,7-dimethyl-1-(5-oxohexyl)-xanthine) دارای خاصیت حفاظتی می‌باشند. نقش‌های عملکردی وسیعی در ارتباط با این دارو از جمله مهار TNF-α (Tumor necrosis factor alpha) با کاهش رونویسی از ژن آن، اثر بر روی چندین مرحله از مسیرهای سیتوکین / کموکین (Cytokine-Kemokine) وخاصیت ضد التهابی شناخته شده است (۱۱). اثر گشاد کنندگی عروقی این دارو در نتیجه مهار آنزیم فسفودی استراز و افزایش غلظت cAMP در سلول‌های عضله صاف دیواره عروق خونی است. اثر بخشی بالینی این دارو در بیماری‌های کبدی نیز به خوبی ثابت شده است و از جمله برای درمان بیماری‌های مرتبط با الکل به کار می‌رود و اثرات سودمندی بر روی سطوح آمینوترانسفراز و نیز بهبود بافتی، التهاب و نکروز دارد (۱۵-۱۲). با توجه به این که تحقیقات اندکی در زمینه اثر حفاظتی داروی پنتوکسی فیلین بر روی آسیب کبدی ناشی از مصرف داروانجام شده است و از طرف دیگر استرس اکسیداتیو یکی از عوارض مهم استفاده از اکستازی می‌باشد، لذا تحقیق جامع در زمینه تاثیر حفاظتی این دارو برروی ضایعات کبدی ناشی از مصرف اکستازی ضروری به نظر می‌رسد. بنابراین این مطالعه به بررسی اثر پنتوکسی فیلین در درمان ضایعات کبدی ناشی از اکستازی می‌پردازد تا مشخص گردد آیا این دارو می‌تواند استراتژی فارماکولوژیک موثری برای درمان ضایعات کبدی ناشی از مصرف اکستازی باشد یا خیر.

مواد و روشها

حیوانات

۲۵رأس موش صحرایی نر ویستار به وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم از انستیتو پاستور ایران تهیه شده و به طور تصادفی به ۵ گروه ۵ عددی تقسیم شدند. حیوانات در شرایط استاندارد آزمایشگاهی (۱۲ ساعت روشنایی- ۱۲ ساعت تاریکی) با درجه حرارت ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. آب و غذا به مقدار کافی در دسترس حیوان قرار گرفت. گروه‌ها عبارت بودند از:

۱. گروه شاهد: رت‌ها در شرایط استاندارد آزمایشگاهی نگهداری شده و در پایان مدت موردنظر (۲هفته) کشته شدند.

۲. گروه اکستازی: ۷/۵mg/kg اکستازی به صورت ۳ دوز با فواصل ۲ ساعته در یک روز به طریق داخل صفاقی یا IP(intraperitoneal) به رتها تزریق گردید.

۳. گروه آزمایشی ۱: اکستازی به میزان ۷/۵ mg/kg به صورت ۳ دوز با فواصل ۲ساعته در یک روز به طریق IP به رت‌ها تزریق شد. هم‌زمان با تزریق سومین دوز اکستازی، پنتوکسی فیلین با دوز ۱۰۰ mg/kg به صورت IP تزریق شد.

۴. گروه آزمایشی ۲: داروی پنتوکسی فیلین با دوز ۱۰۰ mg/kg به صورت IP تزریق شده و بعد از ۱ هفته اکستازی به میزان ۷/۵ mg/kg به صورت ۳ دوز با فواصل ۲ساعته در یک روز به طریق IP به رت‌ها تزریق شد.

۵. گروه حامل یا vehicle (کنترل پنتوکسی فیلین): اکستازی به میزان ۷/۵ mg/kg به صورت ۳ دوز با فواصل ۲ ساعته در یک روز به طریق IP به رت‌ها تزریق شده و بعد از

گذشت ۱ هفته این بار نرمالین سالین به صورت IP تزریق شد.

تمامی حیوانات دو هفته پس از شروع آزمایش کشته شده و از کبد آنها پس از ثبوت به وسیله پارافرمالدئید ۴ درصد و آماده سازی بافتی، مقاطع بافتی و لام تهیه شده و به منظور بررسی تغییرات هیستومورفولوژیک توسط هماتوکسیلین- ائوزین رنگ آمیزی شده و برای بررسی آپوپتوز از تکنیک تانل استفاده گردید.

رنگ آمیزی تانل (Terminal deoxynuclotidyl transfrase dUTP nickend labeling)

پس از ثبوت و آماده سازی، مقاطع بافتی (از هر نمونه ۵ برش) با استفاده از دستگاه میکروتوم روتاری به ضخامت ۳ میکرومتر و بر روی لام‌های سیلانه منتقل گردید. برای مشخص نمودن سلول‌های آپوپتوتیک، رنگ آمیزی تانل با استفاده از کیت تانل (Roche, Mannheim, Germany) و بر اساس پروتکل شرکت سازنده انجام شد.

روش تشخیصی سلول‌های آپوپتوتیک با استفاده از رنگ آمیزی تانل انجام شد که پروتکل آن به طور مختصر به شرح زیر می‌باشد:

ابتدا مقاطع بافتی مورد نظر محلول پروتئینازk انکوبه شدند. سپس لام مورد نظر به وسیله PBS شستشو داده شد. برای نفوذپذیر کردن، مقاطع بافتی مورد نظر به مدت دو دقیقه در یخ قرار گرفتند و سپس محلول TUNEL Reaction Mixture به هر مقطع بافتی افزوده شده و به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. محلول Converter-POD به هر لام اضافه شده، سپس لام‌ها با PBS شستشو داده شدند. در نهایت، ماده کروموژن DAB به هر نمونه افزوده شد. دوباره لام‌ها با PBS شسته شده و پس از خشک شدن مونته شدند و به مدت ۲۰-۵ دقیقه در دمای ۲۵-۱۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. از هر نمونه، سه لام به طور تصادفی انتخاب شدند و در هر لام از ۵ فیلد به وسیله میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی x400 فوتومیکروگراف تهیه گردید. سپس سلول‌های آپوپتوتیک با استفاده از نرم افزار Image Tool 2 شمارش شدند.

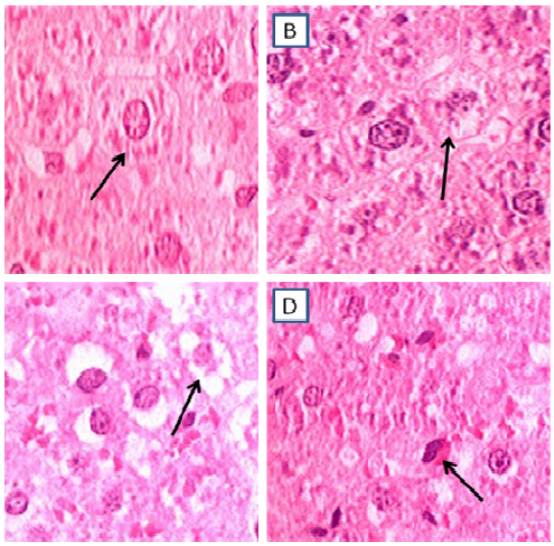
در لام‌هایی که به وسیله روش H&E (Hematoxylin and eosin) رنگ آمیزی شده بودند، هپاتوسیت‌ها بر اساس درجه بندی ضایعه (جدول ۱ و شکل ۱) شمارش شدند.

تحلیل آماری داده ها

داده‌ها به وسیله نرم افزاری آماری SPSS و آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) مورد بررسی قرار گرفتند. مقایسه بین گروه‌ها با استفاده از آزمون Tukey انجام شد و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

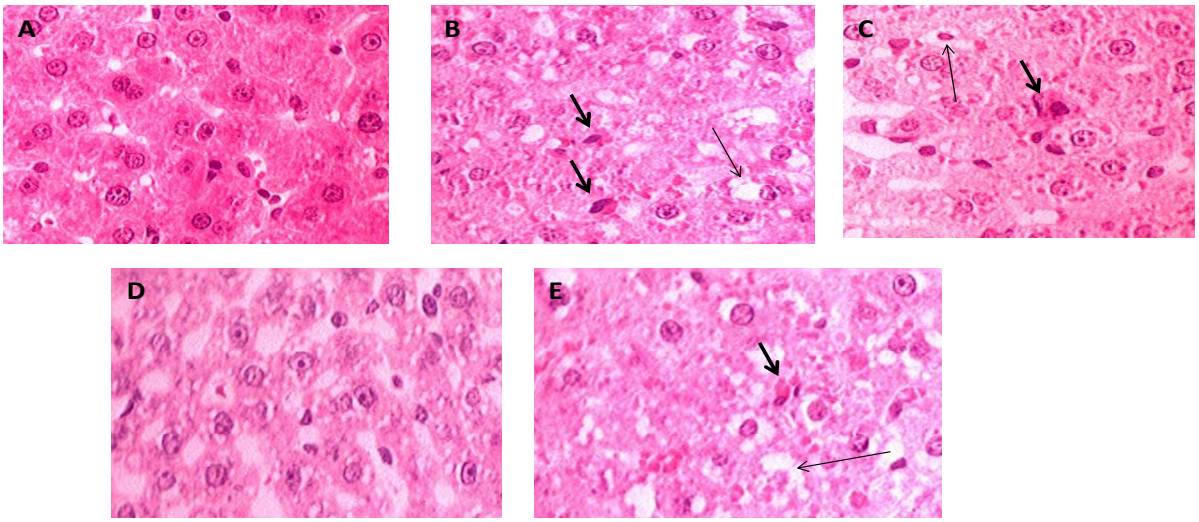
در بررسی داده‌های به دست آمده از شمارش تعداد اجسام آپوپتوتیک (Apoptotic bodies) در روش رنگ‌آمیزی تانل که بر اساس ضایعات ناشی از آپوپتوز به دست آمد، مشاهده گردید که تعداد این اجسام در گروه آزمایشی ۱ (تزریق هم‌زمان اکستازی و پنتوکسی فیلین) به طور معنی‌داری از سایر گروه‌ها (به جز گروه شاهد) کمتر بود (جدول ۱). تعداد اجسام آپوپتوتیک در گروه آزمایشی ۲ (تزریق غیر هم‌زمان اکستازی و پنتوکسی فیلین) نیز کمی کاهش یافته بود، ولی تفاوت آماری معنی‌داری با سایر گروه‌ها، به جز گروه شاهد و آزمایشی ۱، نداشت (شکل ۱).



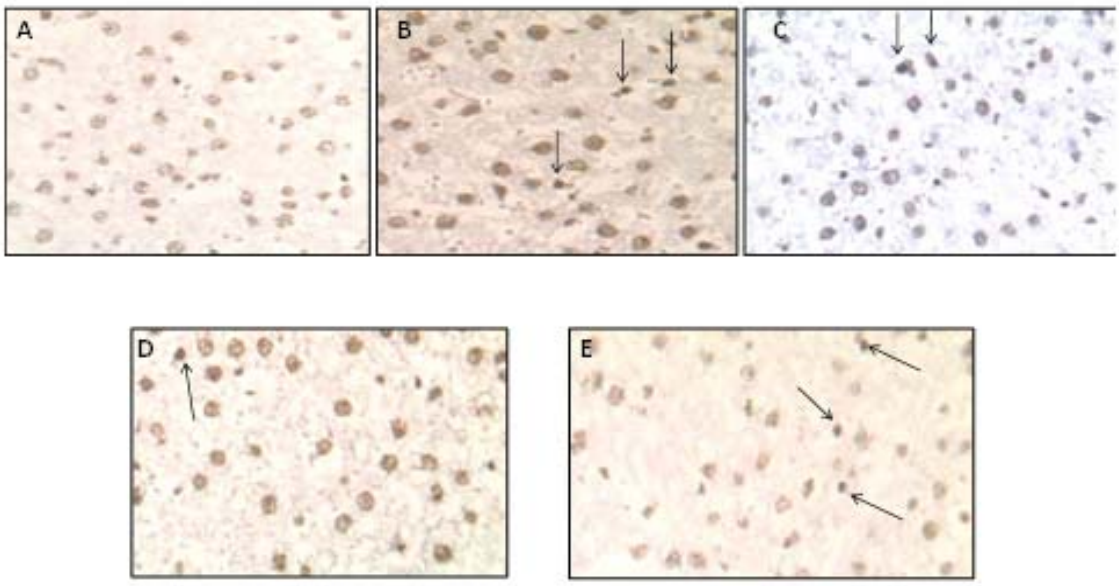
شکل ۱- طبقه بندی هپاتوسیت‌ها (نوک پیکان) بر اساس میزان ضایعه. A: بدون تغییرات مورفولوژیک، B: سلول متورم با سیتوپلاسم رنگ پریده، C: سیتوپلاسم واکوئله، D: هسته پیکنوتیک همراه با سیتوپلاسم شدیداً ائوزینوفیل. رنگ آمیزی H&E

جدول ۱. درجه بندی ضایعات در هپاتوسیت

معیار	درجه ضایعه
بدون تغییرات مورفولوژیک	بدون ضایعه
سلول متورم با سیتوپلاسم رنگ پریده	خفیف
سیتوپلاسم واکوئله	متوسط
تغییرات شدید هسته و سیتوپلاسم	شدید



شکل ۲. برش‌های بافتی کبد در گروه‌های مختلف. A: شاهد، B: اکستازی، C: حامل، D: آزمایشی ۱، E: آزمایشی ۲. نوک پیکان‌های کوتاه هپاتوسیت-های دچار ضایعه شدید و نوک پیکان بلند هپاتوسیت‌های دچار ضایعه متوسط را نشان می دهند. H&E ×400



شکل ۳- برش‌های بافتی کبد در گروه‌های مختلف. A: شاهد، B: اکستازی، C: حامل، D: آزمایشی ۱، E: آزمایشی ۲. نوک پیکان‌ها اجسام آپوپتوتیک را نشان می‌دهند. رنگ آمیزی تانل ×400

آنالیز داده‌ها نشان داد که تعداد سلول‌های دژنره در مراحل مختلف (شکل ۲) به طور معنی‌داری در گروه آزمایشی ۱ و شاهد کمتر از سایر گروه‌ها بود و بالعکس میزان هپاتوسیت‌های طبیعی و سالم در این دو گروه بیشتر بود (شکل ۳).

بحث

درمورد اثر درمانی پنتوکسی فیلین بر روی ضایعات کبدی ناشی از مصرف طولانی مدت اکستازی تا به حال مطالعه‌ای در ایران و جهان انجام نشده است. اما برخی از مطالعات نشان داده‌اند که پنتوکسی فیلین در درمان ضایعات کبدی ناشی از مصرف الکل (۱۱، ۱۲)، ضایعات کبدی در فاز بعد از اعمال جراحی (۱۳، ۱۴)، در هپاتوپاتی ناشی از باکتری‌ها (۱۶، ۱۷) و بسیاری دیگر از انواع آسیب کبدی استفاده می‌گردد.

در مطالعاتی که به بررسی اثر کافئین در پیشگیری از هپاتوپاتی ناشی از مصرف MDMA پرداخته‌اند مشخص گردید مهار فسفودی استراز یکی از مکانیسم‌های اصلی دخیل در این زمینه است (۱۸). درعین حال با توجه به اینکه پنتوکسی

فیلین سبب مهار آنزیم فسفودی استراز می‌شود، اثر تجمعی در عوارض کبدی ناشی از آمفتامین‌ها ایجاد نمی‌نماید (۱۹).

آپوپتوز در آسیب کبدی ناشی از اکستازی نقش اصلی را بازی می‌کند و منجر به التهاب و فیبروز می‌گردد (۶). پنتوکسی فیلین نیز با مهار TNF–α (فاکتور نکروز دهنده توموری α) به وسیله کاهش رونویسی از ژن آن و اثر بر روی چندین مرحله از مسیرهای سیتوکین/کموکین موجب کاهش التهاب شده و خاصیت حفاظتی دارد (۱۱). از این رو مطالعه ما نیز با توجه به ایجاد آپوپتوز به وسیله اکستازی درکبد و همچنین اثر ضد فیبروتیکی پنتوکسی فیلین به بررسی اثر پنتوکسی فیلین در درمان ضایعات کبدی ناشی از مصرف طولانی مدت اکستازی در موش ویستار پرداخت.

برای اولین بار در سال ۱۹۹۱ اثر پنتوکسی فیلین در کاهش گسترش سندرم هپاتورنال و مرگ و میر ناشی از آن مورد بررسی قرار گرفت (۲۱) و طی مطالعاتی نیز سودمندی آن بر روی هپاتیت الکلی نشان داده شد (۲۲).

همچنین تعدادی از محققان متوجه شدند که پنتوکسی فیلین نسبت به پردنیزولون در درمان هپاتیت الکلی شدید بهتر و موثرتر است (۲۳). برخی محققین عنوان نمودند که اولین قدم درمانی برای هپاتیت الکلی شدید و سندرم هپاتورنال استفاده از پنتوکسی فیلین به عنوان یک مهار کننده TNF-α می‌باشد (۱۰) و قبل از هر دارویی حتی گلیکوکورتیکوئیدها، پنتوکسی فیلین در درمان هپاتیت الکلی موثر است و حتی با کاهش عوارض ثانویه‌ای مانند سندرم هپاتورنال و آنسفالوپاتی کبدی مرتبط می‌باشد (۲۴).

در مطالعات قبلی دانشمندان نشان داده‌اند که پنتوکسی فیلین از طریق مهار سیتوکین‌های ضد التهاب مانند TNF-α بر روی هپاتیت الکلی موثر است، زیرا این سیتوکین‌ها در بیماری‌زایی و نیز شدت بیماری موثرند. همچنین پنتوکسی فیلین اثرات آنتی فیبروتیکی دارد که از طریق مهار سیتوکین پروفیبروژنیک و مهار بیان پروکلاژن ۱ آنها را اعمال می‌کند (۲۵).

پنتوکسی فیلین می‌تواند سطوح AST (Aspartate aminotransfrase) و ALT (Alanin aminotransfrase) را نیز کاهش داده و به عنوان ضد TNF-α علائم بافتی کبدی را در بیماران مبتلا به NALFD (Non-alcoholic fatty liver disease) و NASH (Non-alcoholic steatohepatitis) بهبود بخشد (۲۶).

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که پنتوکسی فیلین می‌تواند موجب کاهش آپوپتوز و به تبع آن فیبروز (به علت خاصیت آنتی فیبروتیکی این دارو) در بافت کبد موش صحرایی متعاقب به کارگیری ماده اکستازی گردد. کاهش اجسام آپوپتوتیک و فیبروز درگروه‌هایی که پنتوکسی فیلین را به صورت هم‌زمان با تزریق آخرین دوز اکستازی دریافت نموده بودند، نسبت به گروه‌های حامل، اکستازی و غیرهم‌زمان به خوبی دیده شد. مشاهدات ما نشان می‌دهد که دوز ۱۰۰mg/kg پنتوکسی فیلین در کاهش اجسام آپوپتوتیک موثر است.

در مجموع چنین نتیجه گیری می‌شود که پنتوکسی فیلین نقش موثری در کاهش ضایعات کبدی ناشی از مصرف حاد اکستازی در موش ویستار داشته باشد.

REFERENCES

1. Ricaurte G, Bryan G, Strauss L, Seiden L, Schuster C. Hallucinogenic amphetamine selectively destroys brain serotonin nerve terminals. Science. 1985; 229:986-88.
2. Song BJ, Moon KH, Upreti VV, Eddington ND, Lee IJ. Mechanisms of MDMA (ecstasy)-induced oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and organ damage. Curr Pharm Biotechnol 2010; 11:434-43.
3. Stumm G, Schlegel J, Schäfer T,Würz C, Mennel HD, Krieg JC, Vedder H. Amphetamines induce apoptosis and regulation of bcl-x splice variants in neocortical neurons. FASEB J 1999; 13:1065-72.
4. Schmued L. Demonstration and localization of neuronal degeneration in the rat forebrain following a single exposure to MDMA. Brain Res 2003; 974:127-33.
5. Malhi H, Guicciardi ME, Gores GJ. Hepatocyte death: a clear and present danger. Physiol Rev 2010; 90:1165-94.
6. Guicciardi ME, Gores GJ. Apoptosis as a mechanism for liver disease progression. Semin Liver Dis 2010; 30:402-10.
7. Capela JP, Fernandes E, Remião F, Bastos ML, Meisel A, Carvalho F . Ecstasy induces apoptosis via 5-HT (2A)-receptor stimulation in cortical neurons.Neurotoxicology 2007; 28:868-75.
8. Roques V, Perney P, Beaufort P, Hanslik B, Ramos J, Durand L, et al. Acute hepatitis due to ecstasy. Press Med 1998; 27: 468-70.
9. Lange-Brock N, Berg T, Müller AR, Fliege H, Neuhaus P, Wiedenmann B, et al. Acute liver failure following the use of ecstasy (MDMA). Z Gastroenterol 2002; 40:581-86.

10. Capela JP, Carmo H, Remião F, Bastos ML, Meisel A, Carvalho F. Molecular and Cellular Mechanisms of Ecstasy-Induced Neurotoxicity. Mol Neurobiol 2009; 39:210-71.

11. Assimakopoulos SF, Thomopoulos KC, Labropoulou-Karatza C. Pentoxifylline, a first line treatment option for severe alcoholic hepatitis and hepatorenal syndrome? World J Gastroenterol 2009; 15: 3194-95.

12. De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. World J Gastroenterol 2009; 15: 1613-19.

13. Bianco JA, Appelbaum FR, Nemunaitis J, Almgren J, Andrews F, Kettner P, et al. Phase I-II trial of pentoxifylline for the prevention of transplant-related toxicities following bone marrow transplantation. Blood 1991; 78:1205-11.

14. Stockschläder M, Kalhs P, Peters S, Zeller W, Krüger W, Kabisch H, et al. Intravenous pentoxifylline failed to prevent transplant-related toxicities in allogeneic bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant 1993; 12:357-62.

15. Diehl AM. Tumor necrosis factor and its potential role in insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis 2004; 8:619-38.

16. Van Miert AS, van Duin CT, Wensing T. Effects of pentoxifylline and polymyxin B on the acute-phase-response to Escherichia coli endotoxin in dwarf goats. J Vet Pharmacol Ther 1997; 20:61-68.

17. Harada H, Ishizaka A, Yonemaru M, Mallick AA, Hatherill JR, Zheng H, et al. The effects of aminophylline and pentoxifylline on multiple organ damage after Escherichia coli sepsis. Am Rev Respir Dis 1989; 140:974-80.

18. Vanattou-Saïfoudine N, McNamara R, Harkin A. Mechanisms mediating the ability of caffeine to influence MDMA ('Ecstasy')-induced hyperthermia in rats. Br J Pharmacol 2010; 160: 860-77.

19. Derlet RW, Tseng JC, Albertson TE. Potentiation of cocaine and d-amphetamine toxicity with caffeine. Am J Emerg Med 1992; 10:211-16.

20. Ellis AJ, Wendon JA, Portmann B, Williams R. Acute liver damage and ecstasy ingestion. Gut 1996; 38: 454-58.

21. McHutchison JG, Draguesku RB. Pentoxifylline may prevent renal impairment (hepatorenal syndrome) in severe acute alcoholic hepatitis. Hepatology 1991; 14: 96A.

22. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2000; 119:1637-48.

23. De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. World J Gastroenterol 2009; 15: 1613-19.

24. Amini M, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010: A clinician's guide to diagnosis and therapy. World J Gastroenterol 2010; 16: 4905-12.

25. Frazier TH, Stocker AM, Kershner NA, Marsano LS, McClain CJ. Treatment of alcoholic liver disease. Therap Adv Gastroenterol 2011; 4:63-81.

26. Li W, Zheng L, Sheng C, Cheng X, Qing L, Qu S. Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Lipids Health Dis 2011; 10:49.