

腐植酸钠涂剂治疗慢性盘状红斑狼疮的观察

昆明医学院第一附属医院 口腔内科 (650032) 黄麟珏

摘要 我们于1990年开始用腐植酸钠涂剂治疗慢性盘状红斑狼疮60例,取得了满意的疗效,总有效率为90%。且无毒、无副作用,价格便宜,值得推广应用。

关键词 腐植酸钠 盘状红斑狼疮

慢性盘状红斑狼疮是结缔组织疾病,好发于女性,多见于中年。有人认为是与遗传因素、病毒感染、紫外线照射、慢性感染、精神紧张,药物变态反应、妊娠等因素有关^[1]。因病因较复杂,故治疗药物也较多^[1]。如磷酸氯喹副作用大,皮质类固醇复发率高,反应停病员用后嗜睡影响工作。昆明山海棠则治疗效果较差。为了寻找一种疗效好而安全的药物。我科粘膜组于1990年开始用腐植酸钠涂剂治疗,在3年内共治疗患者60人,取得满意的效果。现报道如下。

临床资料

1.观察对象 120例慢盘患者,男40人,女80人,年龄40—45岁,病损均在下唇部。随机分为二组,一组用腐植酸钠涂剂,另一组

用强的松涂剂作为对照组。

2.治疗方法 用腐植酸钠粉5g,蒸馏水100ml,尼泊金(防腐剂)0.05g混合液,用棉球或棉片蘸腐植酸钠涂剂置病损区5—10分钟,每日3到4次,1月为1疗程。

3.疗效分为痊愈 病损完全消失(糜烂、充血等)粘膜正常;显效 糜烂愈合,损害缩小2/3以上。好转 糜烂缩小,充血和损害范围缩小不足2/3者。无效 复发或加剧者。

4.结果 痊愈30例(50%);显效20例(33.33%);好转4例(6.66%);无效6例(10%)。用腐植酸钠涂剂治疗慢性盘状红斑狼疮总有效率为90%。同时用强的松涂剂对照组治疗慢性盘状红斑狼疮总有效率为75%,腐植酸钠涂剂与强的松涂剂的有效

率比较,经统计学处理($P < 0.05$),有显著差异。

讨论

1.腐植酸钠具有抗炎、抗病毒、止痛、止血,对溃疡有一定保护、去腐生肌促进肉芽组织生长,活血化瘀,增加免疫功能等作用。非常适合于口腔粘膜病和牙周病的治疗。因此我们不仅在临床上治疗慢盘取得了满意的效果。在复发性阿弗它性溃疡、疱疹性口炎、感染性口炎和牙周病的治疗上也取得了满意的效果。

2.腐植酸钠涂剂在治疗慢盘有糜烂时,其愈合较快,疗效显著,对实质性病损逐渐消除,临床疗效也较为满意。此药物无毒、副作用,值得推广应用。

参考文献

- 1 长松龄主编.口腔内科学.北京:北京人民出版社,1987.381
- 2 郑平主.编煤炭腐植酸钠的生产和利用.北京:化学工业出版社,1989.310

1994—06—03收稿

1994—09—27修回

(来源:云南医药,1995,2:2)

药用腐植酸的综述

黑龙江中医学院 (150040)

刘文云 祝亚勤 荆玉强* 王洪杰 江晓东

明代李时珍在《本草纲目》中^[1]记载,“城东腐木”即城东古木在土中腐烂者。该药“味咸,性温,无毒”它适用于“心腹痛、止泄,便脓血。蜈蚣咬伤者,取腐木溃汁涂之,亦可研末和醋敷之。凡是手足掣痛,不红不随者,朽木煮汤,热渍痛处,甚良”等。“城东腐木”即为草炭(或湿炭)。

又如《证治准绳·疡医》卷四方中记载,“乌金散”治瘰疬疮^[2]。方中的面炭,也是草炭的一种。

我国医药学家已证实,“城东腐木”、“乌金散”之所以有疗效,主要是其中含有腐植酸。

腐植酸是由草炭、褐煤等分离提取而得到的一种结构复杂的有机化合物,其并非单一化合物,而是由糖甙、桦木醇、酚类、各种维生素、激素、氨基酸及各种人体所必需的微量元素而组成的混合物。国内外至今尚无统一的分子模式。经光谱研究确认腐植酸由核、桥键和活性基团组成。核由均环或杂环组成,如苯环、萘、蒽醌、吡咯、呋喃、吡啶等等;桥键有单、双两种桥键;活性基团主要是羧基、酚羟基、醚基、其次还有羟基、磺酸基、胺基、羰基、甲氧基和自由基等十多种活性基团组成。这些基团对形成腐植酸物质多功能的理化特性起重要作用。

腐植酸具有弱酸性,按其不同溶剂中的溶解度和颜色又分为只溶于碱的部分称为

腐酸,可溶于丙酮或乙醇的部分称为棕腐酸,溶于水的部分称为黄腐酸。医疗上应用的主要是黄腐酸钠。

腐植酸类物质国外的医药动向

近几年召开的国际泥炭会议上,都有腐植酸用于医药的学术报告,在第四次国际泥炭会议上波兰科学家提出三点看法:第一,腐植酸可与抗菌素相比,且无副作用;第二,腐植酸有可能控制许多重大疾病;第三,腐植酸作为动物饲料添加剂,可以改善动物的健康状况。在第五次国际泥炭会议上,波兰一位临床医师报告了泥炭腐植酸制剂对人体肿瘤抑制和治疗的情况,他们试用的“大部分肿瘤患者在接受泥炭腐植酸后,病情有显著好转”。表现为“疼痛减轻,一些患者的肿瘤缩小或消退,病情感觉明显改善,对于一些不能外科切除全部淋巴结转移灶的肿瘤病例使用腐植酸制剂后,发现原发组织的肿瘤不再生成,相反逐渐消失”,组织学上的变化是“呈现出退行性变,病灶为结缔组织所包围浸润”;动物实验“用腐植酸治疗母狗自发性乳头癌时,也观察到同样结果”。

匈牙利《Acta Biol Debrecina》上登载了一篇腐植酸治疗小鼠腹水淋巴瘤和肉瘤的文章。资料表明,腐植酸对核糖代谢有影响。通过治疗腹水量减少,肿瘤细胞数减少,肿瘤细胞内核糖核酸(RNA)和脱氧核糖核酸(DNA)的量也减少,并且

RNA 与 DNA 中的碱基化比例发生改变。

俄罗斯学者按 50mg/kg 和 100mg/kg 的量给患有肉瘤的小鼠腹腔注射达一个月, 肿瘤的抑制分别为 80% 和 90%。现在美国、韩国、澳大利亚也在进行腐植酸的开发和利用方面的研究。

腐植酸类物质国内的医药动向

我国腐植酸医药应用, 是随着草炭等的综合利用, 群众首先发现苗头的。云南、山西卫生部门, 通过药理研究和临床验证, 已于 1978 年将一些腐植酸类药物进行鉴定, 作为商品药出售, 有云南的腐植酸钠片剂、冲剂和软膏, 山西的富新钠粉剂, 作为内服治疗消化道出血、急性胃肠炎、小儿单纯性消化不良和各种不明病因的腹泻、胃、十二指肠溃疡。外用治疗宫颈糜烂、外阴炎、烧烫伤、皮肤溃疡、湿疹等疾患。

现在新疆、河南、北京海淀医院、同仁医院、中关村医院, 海军总医院等均把腐植酸类药物制成多种剂型, 用于治疗多种疾病。例如海军总医院把黄腐酸钠用于治疗癌症、胃肠道溃疡, 风湿性关节炎等。在消化科和呼吸科分别进行了 289 例治疗胃肠道炎症、溃疡、出血的病例观察和 277 例肿瘤病人治疗白血球等免疫指标下降的病例观察, 结果消化科总有效率达 91%; 肿瘤病人不仅各种症状改善, 而且免疫指标白细胞下降受到了控制。为了评价黄腐酸钠治疗消化道炎症、溃疡、出血的疗效, 海军总医院用 289 例与雷尼替丁做了对照, 结果是两组的溃疡愈合率无显著性差异 ($p > 0.05$) 而疼痛缓解率有显著的差异 ($p < 0.025$); 黄腐酸的不良反应和复发率却明显低于雷尼替丁。

现状与展望

地面上的腐植酸物质最富集于草炭、风化煤, 其次是沼泽土壤, 它们是植物丛生的森林草原经地理环境的变化, 大片地为地层

淹埋后, 进行极缓慢的需氧氧化, 并经受微生物分泌的酶作用, 历经腐植作用的复杂过程而形成的, 据考证在形成过程中每年只能增厚 1 毫米。草炭是一个非常有发展前途的绿色原料。

我国的腐植酸资源是很丰富的, 仅黑龙江省草炭储量就很可观。

目前海军总医院朱新生教授已与美国匹兹堡大学药学院 Lanwong 教授合作, 并与北京医科大学赴美访问学者薛燕玲联手, 把腐植酸方面的医药论文全部收入《中国药学文摘》已公开在国内外发行。

从全国范围看, 腐植酸类药物的开发还很不平衡。腐植酸药物有三大特点: 每一资源丰富; 第二副作用小; 第三治疗的适应症较多。正如有人认为是的那样, 腐植酸能够代替目前一些对人体有害的药物, 并有可能控制许多重大疾病, 因此它的前途是非常广阔的。这一类药物的治疗特性除了局部作用外, 可能主要是通过调节机体功能而奏效的, 这一点同中医理论相似。腐植酸类药物是各种组分的混合分子体系, 有许多疗效可能是其不同因子协同作用的结果, 这一点又同中药较为相似。所以采用现代科学方法对其进行深入研究是很必要的。腐植酸分子的整个结构, 目前虽然尚不十分清楚, 对腐植酸类药物的构效关系带来一定的困难, 但是我们相信随着科学进步, 未知是暂时的。

参考资料

- [1] 李时珍. 本草纲目. 木部: 2172(37)
- [2] 《中医大辞典》方剂分册. 人民卫生出版社, 1983: 121
- [3] 《腐植酸》. 1988; 4: 6
- [4] 黑龙江省泥炭资源概况. 省地质局.
- [5] 张常书. 萍乡科技. 1985; (2): 3
- [6] 朱新生. 《药用黄腐酸研究工作的进展》. 海军总医院, 1992: 5
- [7] 秦万德. 《泥炭、褐煤和风化煤在医药方面的应用及展望》煤炭工业部加工利用局
(收稿: 1994-12-19)

(来源: 中医药信息, 1995, 2: 14-15)

黄腐植酸钠对免疫功能 影响及其临床意义

苏秉文 邢翠芬 孙传文 廖力力 姜海燕
(北京市海淀医院 北京 100080)

摘 要

本文报告用黄腐植酸钠(下称FA)及对照药物治疗“类风湿性关节炎”、“慢性非特异性结肠炎”、“支气管哮喘”、“慢性湿疹”和“糖尿病”共140例。治疗前后测定血清IgG、A、M;总补体CH₅₀、C₃;植物血凝素(PHA);淋巴细胞转化率和甲皱微循环。探讨其对免疫功能的影响及其临床意义,上述检测指标正常值是:(IgG(100-130μ/ml)、A(90-170μ/ml)、M(95-235μ/ml)、CH₅₀(80-160μ/ml)、C₃(60-168mg%);淋巴细胞转化——T细胞(50-80%)、B细胞(15-30%);PHA阳性;甲皱微循环——管袢畸形数<25%,动、静微血管比值1:1.5-2;血流流态呈线流、血流速度<3秒/米。作者对上列各检测结果进行分析讨论,结果:FA对免疫球蛋白IgA总量有增加,IgG、M影响不大,对补体C₃总量有提高,对淋巴细胞转化率有调节作用;对微循环有疏通作用。本文对FA免疫作用机理及其临床应用前景进行了讨论。

近年来,北京风化煤黄腐植酸钠(下称FA)的抗炎^[1]、抗溃疡^[2]、消除疲劳^[3]、活血^[2]等作用已有报道,在动物实验中有促进伤口愈合^[2]、抗过敏^[4]、促进小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能^[5]。临床上对类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、妇女会阴营养不良症、炎症性皮肤病等的治疗也初步收到一定疗效。FA作用于免疫系统的结果报道不一,有人认为^{[5][13]},FA可以抗肿瘤药物所引起的免疫抑制作用,同时抑制体内注射PHA所引起的淋巴细胞转化反应^[6],也有人认为^[7]它对于体外T细胞功能具有显著抑制作用,在体内对细胞及体液免疫均有抑制作用^[8],FA

用于治疗与免疫异常有关的疾病疗效是显著的,因此FA可能是一种寻求的具有高特异性、高敏感性免疫调节药物。我院于1989年市科委下达的“黄腐植酸钠对免疫功能影响”课题的范畴内,用FA治疗“类风湿性关节炎”、“慢性非特异性结肠炎”、“支气管哮喘”、“慢性湿疹”和“糖尿病”为临床疗效及免疫影响的观察对象。全部病例疗程前后进行统一免疫指标的测定。旨在探讨FA对其免疫功能影响的确切性,为基础理论研究和临床应用提供可靠数据及应用前景。

一、临床资料

本院自1991年至1994年初,经腐植酸

专科门诊确诊收治的类风湿性关节炎 25 例,慢性非特异性结肠炎 24 例,慢性湿疹 4 例,糖尿病 48 例与儿科门诊共同观察支气管哮喘 39 例,总计 140 例。按就诊次序随机分为 FA 组 80 例——男 38 例,女 42 例,年龄距

4—64 岁,对照组 60 例——男 34 例,女 26 例,年龄距 4—61 岁。全部患者疗程中不加免疫制剂,两组患者的年龄、性别、病程分布见表 1。

表 1 两组性别、年龄、病程分布

组别	年 龄 (岁)				病 程 (年)				
	男	女	成 人	儿 童	<5~	5~	10~	15~	20 年以上
FA 组	38	42	51.09	5.52	38	19	14	16	3
对照组	34	26	47.33	5.17	34	16	5	3	2

通过表 1 看出,两组年龄、病程分布相近,FA 组女性患者多于对照组。

二、病例选择标准

类风湿性关节炎是按美国 (ARA) 1978 年修定的 11 项诊断标准,慢性非特异性结肠炎是参照 1978 年全国 (杭州) 消化会议拟定的标准;支气管哮喘参照 1987 年成都会议的诊断和分型标准;慢性湿疹按皮肤病诊断学标准;糖尿病以血糖高于 140,糖耐量试验阳性并结合临床征象确诊的。

三、治疗与检测

1. 治疗方法

全部病例均在门诊治疗,患者的生活与工作未做特殊安排,FA 药量:成人每日口服 1% 溶液 10ml,分 3 次服,儿童 0.1g/kg/日溶液分 3 次口服;对照组以本院协定处方 (口服维持液) 用量用法相等,必要者临时加对症药物,但都不加免疫制剂,全部疗程 12 周,淘汰病历 (合并症、自服药名不详者或未连续治疗

者)同步进行。

2. 检测方法

全部病例治疗前后检测项目有:血清免疫球蛋白 (IgG、A、M) 采用彩色单扩散板法;补体 CH₅₀ 采用绵羊红细胞稀释法;C₃ 采用单扩散板法;淋巴细胞转化采用静脉血,体外培养放射自显影法测定,植物血凝素 (PHA) 采用皮内注射 24 小时皮肤迟发反应法。同步进行甲皱微循环的检查,是采用徐州光学仪器厂生产的 W-753 型显微镜加自动血流计数与摄录装置。

四、结果

两组治疗前后血清 IgG、A、M 和补体 CH₅₀、C₃ 测定结果见表 2,FA 组治疗后 IgA 值升高人数增加 29 人,占 36.3%;对照组升高人数 2 人,占 3.3%,FA 组 C₃ 值升高人数增加 26 人,占 32.5%,对照组反减少 1 人,占 1.7%。

表 2 两组治疗对免疫球蛋白和补体人数影响的比较

组别	例数	免疫球蛋白 (人数)			补 体 (人数)	
		IgG	A	M (前/后)	CH ₅₀ (前/后)	C ₃ (前/后)
FA 组		38/30	36/7	8/10	21/17	34/8
对照组		31/27	31/29	16/12	17/17	18/19

通过表 2 看出两组治疗 IgA 经 X² 统计学处理 P<0.05,两组 C₃ 并有统计学意义 P<0.05,提示 FA 组治疗后对 C₃ 和 IgA 值的

改善优于对照组。两组通过主量分析见表 3。

表3 两组免疫球蛋白和补体主量分析比较

组别 例数	免疫球蛋白 $\bar{X} \pm SD\%$			补体 $\bar{X} \pm SD\%$	
	IgG	A	M	CH ₅₀	C ₃
FA 组 80	105.2 ± 30.2	132.8 ± 31.4	110.7 ± 30.6	157.1 ± 35.2	128.3 ± 24.4
对照组 60	127.1 ± 32.1	84.9 ± 24.2	148.6 ± 35.7	109.6 ± 31.6	88.6 ± 19.6
P 值	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

通过表3看出,两组免疫球蛋白和补体经统计学处理差异均有显著性 $P < 0.05$,提示FA组IgA与C₃定量分析改善程度亦优于对照组。

植物血凝素(PHA)试验中,发现试验出厂批号不同,结果波动过大,未能进行统计。有待进一步做工作。

淋巴细胞转化反应,可以用来测定机体免疫功能、将T、B细胞体外培养给与非特异抗原物质刺激,可出现细胞体积增大、代谢旺盛,蛋白质与核酸合成增加并进行分裂成为淋巴母细胞,淋巴母细胞是淋巴细胞受抗原刺激后逆向幼稚化的过程。T细胞通过T淋巴母细胞分为致敏淋巴细胞,发挥细胞毒

作用,分泌淋巴因子,参加细胞免疫,B细胞通过B淋巴母细胞分成浆细胞,参与体液免疫,分泌抗体,对于T、B淋巴细胞转化率的测定,就可反映机体细胞和体液免疫功能状态^[21],本观察选择淋巴细胞转化率来作为测定机体免疫功能的指标,放射自显影法^[21]在测定淋巴细胞转化率中较液体闪烁测定法具有(1)阳性率高可同时观察各期转化细胞;(2)本底对结果判断影响小;(3)细胞培养时,每孔细胞数目不要求十分精确等减少误差的优点。因此选择放射自显影法作为检测手段。本观察病例治疗前后全部进行淋巴细胞转化测定。结果见表4。

表4 FA组治疗前后T、B细胞变化

病 种	例数	疗程	T 细胞(%)		B 细胞(%)	
			$\bar{X} \pm SD$	P 值	$\bar{X} \pm SD$	P 值
类风湿性关节炎	25	前	38.12 ± 2.64	>0.05	5.57 ± 0.87	<0.05
类风湿性关节炎		后	37.74 ± 2.11		9.43 ± 1.12	
非特异性结肠炎	24	前	47.98 ± 3.20		8.10 ± 1.12	
非特异性结肠炎		后	51.02 ± 3.24		10.45 ± 1.74	
支气管哮喘	39	前	58.26 ± 3.42		8.10 ± 1.12	
支气管哮喘		后	58.01 ± 3.39		10.45 ± 1.36	
慢性湿疹	4	前	59.40 ± 9.10		15.40 ± 4.01	
慢性湿疹		后	47.32 ± 8.31		11.48 ± 2.14	
糖尿病	38	前	62.10 ± 3.14		11.48 ± 2.14	
糖尿病		后	68.62 ± 3.42		15.28 ± 2.25	

通过表4看出,FA治疗后对类风湿性关节炎,非特异性结肠炎,糖尿病患者的T和B细胞转化率均有不同程度提高;对支气管哮喘和慢性湿疹T和B细胞转化率有下降。

提示FA对上述病例的(免疫)淋巴细胞转化率有调节作用。

本观察病例在检测免疫指标的同时,同步进行了甲皱微循环的检测。以其正常值与

两组对比结果见表 5 和表 6。

表 5 两组管样长度与直径的比较

组别	例数	管样长度	管样直径
		$\bar{X} \pm SD\%$	$\bar{X} \pm SD\%$
FA 组	80	112.2 ± 21.1	18.3 ± 2.14
对照组	60	173.8 ± 24.6	9.01 ± 1.90
P 值		<0.05	<0.01

表 6 两组治疗前后微循环人数变化比较

项目	正常值	FA 组		对 照 组	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
管样畸形	$<1/4$ 条	32	59	25	27
血流速度	<3 秒 mm/S	27	61	10	14
血流流态	线流	24	58	20	18
输入 A:输出 V	1:1.5—2	20	38	15	15

通过表 6 看出,两组微循环变化的人数比较,FA 组管样畸形数减少 27 人,占 33.7%;血流速度加快 32 人,占 40%;血流流态恢复正常者 24 人,占 30%;输入端 A 与输出端 V 比例无明显变化。两组经统计学处理,差异有显著性 $P<0.05$ (管样畸形、血流速度、血流流态)。提示 FA 组对改善微循环管样畸形,加快血流速度,促进血流流态正常化均优于对照组。

五、讨论

1. 本文观察病例为同期、同法、统一诊断标准确诊随机分组的病历^[9],两组有可比性。FA 药物的选择依据:FA 是一组含芳香结构,分子重 300 左右性质相似的酸性有机物^[10],据《本草纲目》^[15]记载“…腐朽之古木气味咸温无毒,主治心腹痛,止泻便浓血,治蜈蚣咬人,手足挛痛,不仁不随者朽木煮汤甚良。”这与当代 FA 的抗炎止痛^[11]、去腐生肌、活血^[11]脱敏^[6]疗效作用十分近似,可见祖国医学早有应用 FA 类物质治疗的实践。近年来的研究表明^[10],FA 含有多种活性基团,能加强体内多种酶的活性,加速细胞内呼吸,促进组织新陈代谢,调节生理功能^[11],

FA 对动物实验有激活吞噬细胞的吞噬功能^[6],有对大鼠免疫双相调节作用^[12],其中吞噬细胞在参与炎症及免疫应答反应中有重要意义。

关于 FA 参与炎症过程的环节,可能与它能加强吞噬细胞的吞噬功能,促吞噬体形成及完全吞噬化,制止溶酶体漏出,从而抑制炎症,也可能它直接作用于机体免疫反应。已有体外实验证明^[7],FA 在 10^{-4} 浓度下有显著抑制抗原和抗体的结合作用,而抗原抗体复合物是一种易被吞噬细胞吞噬的形式。因此认为 FA 可能还有一些作用环节影响免疫过程。这些环节或在吞噬细胞吞噬之前,还是直接作用于淋巴细胞,机制值得进一步探讨。

2. FA 对免疫的调节作用,从本文临床观察可获:正常人外周血中 T、B 细胞转化率正常值分别为 50—70% 和 20—30%^[16],不同疾病患者,所处免疫功能状态不同,影响因素较多,很难从统计学角度作一个统一结论,但是以本文 140 例病人结果来看,其免疫功能存在异常趋势,从表 4 中可见,不管治疗前后淋巴细胞转化率升高或降低,都与疾病种

类有关,都是对临床疗效满意者的免疫功能的调节。支气管哮喘是一种变态反应疾病,病人处于自身免疫,FA治疗后,T、B细胞转化率均下降,说明机体免疫力恢复正常;慢性湿疹是一种免疫缺损引起的诱发感染,FA治疗后,B细胞转化率上升,说明FA作用效果与其发病机制相符;糖尿病病人T、B细胞转化率低于正常,体内免疫性低,一般认为T细胞亚群失调,B细胞毒性增强^[1],FA治疗后T细胞转化率均上升,说明免疫功能得到改善;非特异性结肠炎用FA治疗有效率达92%,T、B细胞转化率均升高,表现出对免疫的改善作用,特别是免疫球蛋白IgA值的升高更证明了FA的改善效果;类风湿性关节炎是自身免疫性疾病,由于体内产生了抗体(类风湿因子)再与自身变性性IgG结合沉积,引起了局部病变,FA治疗后T、B细胞转化率提高而B细胞转化率降低,说明FA抑制了体液免疫,结合前面讨论的FA可以作用于吞噬细胞,亦可作用于类风湿因子与IgG结合来表现抑制作用。

3. 当今进行的甲皱微循环检测项目,对免疫疾病的疗效观察有一定的说服力^[18],本文参照正常人检测指标对本观察对象进行比较。正常指标值见表5,二组与之比较结果:FA组管袢畸形数减少21.1%,输入端A与输出端V比例恢复正常数为52.5%,血流速度加快者占52.5%,血流流态恢复正常者占46.1%,以上FA的活血、疏通微循环的作用与文献报道相近^[19],可供临床参考。关于微循环免疫致病机理,可能是抗原抗体复合物在血流中阻塞微小血管或沉积在毛细血管壁基底膜中,而微小血管内径只有8~15微米,容易被较大的免疫复合物阻塞,以致障碍血流流通,造成微循环障碍。又由于炎症物质等激活补体和伤害血小板等,引起血管炎变、管腔狭窄,引起血流动力学异常,造成微循环障碍,表现出管袢缺血缺氧而畸形,血流速度

减缓,血流流态失常,动静比例失调。本文观察结果:FA能疏通微循环,对促进组织代谢、改善机体营养、增强机体免疫力是有益的,而对照组治疗前后无明显改变。

4. FA在医药学方面的研究与应用国内外均有一些报道,但本观察内容尚未见报道,FA资源丰富,价廉易取,使用方便,无毒副作用^[20],对发展医疗卫生事业有着一定的社会效益和经济价值,值得进一步研究与推广。

六、结论

FA对糖尿病、支气管哮喘、类风湿性关节炎、慢性湿疹和非特异性结肠炎部分病人免疫功能有改善作用,FA作为一种免疫调节剂可以对人体的免疫功能起调节作用。

在完成研究课题工作中,得到了市科委、海淀区卫生局和院领导的关怀和支持,得到了北京医科大学细胞研究室刘顶新教授和孟书聪老师等的大力帮助,在此一并向他们表示深深的谢意。

参考文献

1. 林志彬,不同来源腐植酸抗炎研究,北京医学院学报,1981;2:17—21
2. 李彦、苏秉文,北京黄腐植酸钠对大鼠实验性胃溃疡愈合病理形态学研究,腐植酸,1984;2:11—13
3. 苏秉文、李正义等,北京风化煤黄腐植酸钠对疲劳效应的研究,1987;北京科技成果汇编,132—134
4. 曾述之,黄腐植酸钠对巨噬细胞及抗过氧化脂质酯的影响,腐植酸,1987;1:23—24
5. 薛宏基,腐植酸对癌前期免疫功能研究,中国化学年会第四次论文汇编,1982年7月,248—250
6. 北京医学院,1982年全国腐植酸医药应用协作会议资料汇编。
7. 丁桂凤,黄腐植酸对免疫功能影响的初步研究,化学学报,1979;4:10。

(下转第29页)

(上接第25页)

8. 临床疾病诊断学, 北京: 人民卫生出版社, 1987

9. 张德和, 风化煤腐植酸的结构表征, 化学学报, 1981; 5: 29

10. 王宗锐, 腐植酸钠对组织再生作用的研究, 腐植酸, 1979; 2: 21—22

11. 李彦等, 风化煤黄腐植酸对T细胞的作用研究, 锦州医学院学报, 1984; 1: 47—48

12. 傅乃武, 腐植酸的抗肿瘤作用及其药理学研究, 江西腐植酸, 1982; 1: 29

13. 杨水彰, 炎症性疾患病因与发病机理, 中华消化杂志, 1981; 1: 4

14. 李时珍《本草纲目》金石部之三, 土部37卷

15. 江美先, 免疫学基础, 西安: 陕西科技出版社, 1980, 128—134

16. 陈月仙等, 北京风化煤黄腐植酸钠的毒理研究——Amis试验, 北京大学学报自然科学版, 1983; 3: 77—82

17. 郭澄泓等, 腐植酸抗炎作用研究——抗渗出作用, 腐植酸, 1979; 2: 33—34

18. 田牛, 微循环, 北京: 科学出版社第一版, 1980

19. 修瑞娟, 微循环障碍的几个主要环节, 中华内科杂志, 1980; 1: 304—306

(来源: 腐植酸, 1996, 1: 21—25+29)

译文与文摘

腐植酸在医疗上的潜力

R. 克娄根

摘 要

腐植酸(HA)是泥炭的主要有机成分,在古时其医疗性质已为众所知。它们有若干与医疗有关的特性,诸如抗病毒,抗炎,雌激素的,胞浆素的和结合重金属离子的活性。邻—和对—二酚氧化聚合生成的合成 HA(HALP)也有类似的活性。与天然 HA 相反,合成的 HA 可以通过其起始酚基化合物的不同选择来改进其治疗指标。因此,这些聚合物由于合成相对简单而既可作为有潜力的药物,又是 HA 的模型而更具重要性。

1. 引 言

在自然界,腐植酸广泛地存在,它们主要存在于高度降解的高位泥炭中,远在古代已被用在医疗上。据说早在巴比伦和罗马帝国时代,已经知道泥浆有愈合作用,19 世纪,在欧洲已有供作保健疗养的泥炭浴。泥炭浴的主要浴疗对象是某些妇科和风湿性疾病。除了传统的泥炭浆浴疗法外,也有推荐作为口服药的。后者主要用于治疗胃肠病和疱疹。

尽管泥炭浴的疗效显赫,但对泥炭成分的生理和药理作用知之甚少。例如在泥炭浴时 HA 是否以及在多大程度上进入了病人身体?并不清楚。HA 的抗炎作用原因是什么?泥炭中那些成分具有雌激素活性?也知道不多。我们知识上的这些鸿沟促进我们在过去几年中去研究某些天然 HA 和合成的 HALP 的一些生物作用和生化活性,特别是 HA 与下列医疗作用有关的特性:

- (1) 抗病毒活性
- (2) 抗炎作用

(3) 雌激素活性

(4) 胞浆素原的和抗凝作用

(5) 与重金属结合的活性

本文重点放在前三个领域,胞浆素原和抗凝作用 H.P. 克娄根有另文详加讨论。至于合成 HA 的结合重金属活性,迄今已公布的结果尚少。

先对天然 HA 的析离及 HALP 的合成和表征简作交待,随后描述它们的作用。

2. 腐植酸

我们实验室研究的 HA 来自靠近 Dierhagen Neuhaus 沿海的高位泥炭水和由 Norddeutsche Torfwerke Schwerin 提供的泥炭样品,泥炭水中的 HA 先用硝酸铅沉淀富集并和非腐植酸物质分开。然后从铅的螯合物中用 8—羟基喹啉和氯仿居间抽提掉铅将 HA 析离出来。水不溶的 HA 是先从高位泥炭中用 0.1 摩尔的氢氧化钠溶液抽提出来,以下步骤与上述水溶 HA 相同。为了避免强矿酸对腐植酸的影响,HA 和黄腐酸不作分

离。最后让 HA 以钠盐或铵盐沉淀出来通过加有机溶剂,最好是乙酸乙酯或乙醇,在中性或弱酸性 pH 下。

合成的 HALP 是由低分子的二元或三元酚化合物用过碘酸钠氧化得到的,这是一个简单可靠的方法。在这之后,它们从溶液中分离出来的方法与上述天然 HA 一样,根

据原始化合物类型有三类聚合物:

A 从邻一二元酚衍生的儿茶酚型

B 从对一二元酚衍生的对苯氢醌型

C 从三元酚衍生的焦性没食子酸型

A、B、C 三种类型的 HALP 的例子以及它们用凝胶色谱测得的平均分子量列述在表 1 里。

表 1 选出的 HALP, 它们的原料化合物和平均相对分子量(Mr)

原料化合物	HALP	Mr
A、儿茶酚类型		
1,2—二羟基苯	BOP	5300
原儿茶酸	POP	8000
3,4—二羟基苯乙酸	3,4—DHPOP	6000
3,4—二羟基甲苯	3,4—DHTOP	4300
氢化咖啡酸	HYKOP	6000
咖啡酸	KOP	6000
绿原酸	CHOP	14000
B、对苯氢醌类型		
龙胆酸	GENOP	5300
2,5—二羟基甲苯	2,5—DHTOP	4700
C、焦性没食子酸类型		
焦性没食子酸	PYROP	7300
没食子酸	GALOP	7300

字组中 OP 代表氧化产物,其余字母是原料化合物德文名演绎而来。

如表 1 所示, HALP 的 Mr 在 4300 和 14000 之间,更高的聚合度和缔合度很少见到。

被研究的 HA 的分子量范围是 7900(泥炭水 HA 的钠盐), 9000(泥炭水 HA 的铵盐)和 8700(泥炭 HA 的钠盐)。为了表征所研

究的 HA,测定了它们的官能团含量以及 IR⁻, ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 谱, CHOP, KOP, HYKOP, 3,4-DHPOP, POP, 3,4-DHTOP, BOP 和肾上腺素的 ¹³C-NMR 既带有原料物质专有的特征,也有与 HA 相似之处。

3、生理作用

3.1 抗病毒活性

对 HA 抗病毒的仔细研究肇始于用含有泥炭末的枯枝败叶居然成功地治服了口蹄疫。首先,在 Cocksackie A, influenza A 和单纯疱疹病毒的体外研究中已表明 HA 对裸露及带封套 DNA 的病毒都能有效抵抗,合成的 HA 也一样,在某些场合甚至更为有效。

最近的发现确证 HALP 有能力选择性地抑止引起艾滋病感染的使者,人体免疫缺损病毒类型 1(HIV-1)和类型 2(HIV-2),

巨细胞病毒和牛痘病毒。但是,这些 HALP 对抗流行性脊髓灰质炎病毒类型 1,森林病毒,副流行性感冒病毒类型 3,呼吸道与肠道过滤性病毒类型 1 和 Sindbis 病毒无效。腺病毒类型 2 和 ECHO 病毒类型 6 对天然 HA 响应甚小或无响应。

依靠半最大抑止浓度(IC_{50})和半最大细胞毒浓度(CC_{50})之比,表 2 指出 HALP 的抗病毒有效浓度在细胞毒浓度之下。因此这些 HALP 是选择性抗病毒有效的。

表 2 HALP 对各种病毒—细胞体系的 $CC_{50}/IC_{50}(\mu g/ml)$

病毒细胞体系	KOP	HALP HYKOP	GENOP	2,5-DHPOP
HSV-1/ E_6 SM	$\geq 400/7$	400/20	400/20	$\geq 200/7$
HSV-2/ E_6 SM	$\geq 400/7$	400/20	400/20	$\geq 200/4$
CMV/HEL	175/1.3	100/1.9	95/4.5	130/1.5
VV/ E_6 SM	$\geq 400/7$	400/4	400/7	$\geq 200/7$
HIV-1/MT-4	88/5	91/7	72/7	101/6
HIV-2/MT-4	88/6	91/7	72/15	101/9

HSV-1, HSV-2 = 单纯疱疹病毒类型 1 和 2; CMV = 巨细胞病毒; VV = 牛痘病毒; HIV-1, HIV-2 = 人体免疫缺损病毒; E_6 SM = 人体肌皮胚芽; HEL = 人体肺胚芽; MT-4 = CD-4 + 从成熟 T 细胞白血病的细胞株

对极大多数病毒来说,HA 的抑止作用是在其复制的早期,即病毒的吸附,病毒粒子连接到细胞处。例如对巨细胞病毒来说,很可能是有聚阴离子性质的 HA 占据了病毒封套上带正电荷的糖脎区,这个区域对病毒连接到细胞表面是必要的。

HA 和 HALP 对早期病毒复制的作用大部分是由动物实验来证实的(图 1)。兔眼角膜上的疱疹损害若在施感染剂(HSV-1)同时或紧接其后对结膜囊加一滴 1% 的 KOP

溶液就可大大减轻。但若 KOP 的施用在前 1 或 24 小时之后,则对损害的发展已没有作用了。

最近发现 HALP 对再发疱疹的作用,例如预防性的局部施用 KOP 可以明显降低甚至完全抑止小鼠耳上引起的疱疹,这个作用有待进一步澄清,预防与抗炎之间有联系看来似乎是可能的。

3.2 抗炎作用

HA 的抗炎作用,通过泥炭各种内服外

疱疹损害数

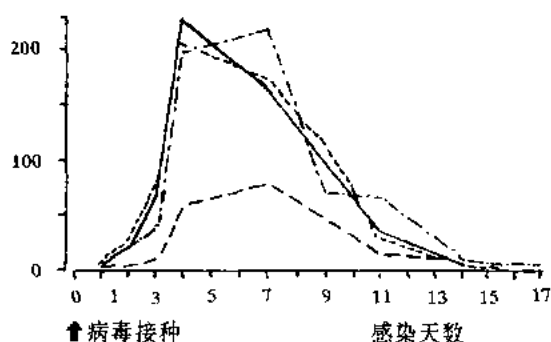


图1 KOP对HSV-1感染兔眼过程的影响(n=眼数), KOP(10mg/ml)是从顶上施于结膜囊, —立即(n=36), - - -1小时(n=12), —·—24小时(n=12)于感染后, 对照眼(n=36)施用生理盐水

用的人、兽药物已开发多时了。在人药方面, 风湿性关节炎以及慢性和亚慢性生殖器炎症是主要对象, 然而也有报告成功地用于处理牙周病、皮炎、湿疹、烧伤、褥疮和伤口感染。在兽药方面, 泥炭处理改善了严重的肿胀、关节炎、挫伤、急性和慢性胃肠病和马膝痹。

照 Taugner 的看法, 腐植酸钠-水杨酸浴的抗炎作用是由于 HA。比之于不作处理的对照, 静脉注射腐植酸钠对鼠爪水肿有显著抑止效应。在我们实验中, 用同样模式的取自泥炭水的腐植酸铵抗炎作用被证明比腐植酸钠更强, 它的效力 2 倍于乙酰水杨酸和氨基非那宗。

只在晚近, HA 的抗炎作用才有比较合理的生化解释。如 Schewe 等所阐明, 腐植酸钠和铵, HALP 甚至更加抑止花生四烯酸调控的脂氧化酶途径。这个代谢是直接关联到炎症活性。通过由于原生质膜损害而释放的花生四烯酸降解为无色三烯, 这些无色三烯是发炎的中介体(图 2)。

血管透过性的增加, 水肿的形成, 白血球的浸润, 酶的释放和超氧化物的形成都是由

于无色三烯。

如表 3 所示, 2, 5 - DHTOP 和 3, 4 - DHTOP 有确切的脂氧合酶抑止作用, KOP 和 GENOP 也一样。作为比较, 除绿原酸外, 其余的低分子原料化合物比其聚合物有效性都要小。早在 1989 年, Quecke 等已研究了低分子泥炭对花生四烯酸代谢的作用, 没食子酸和三甲氧基没食子酸是不大有效的, 但很有意思的是没食子酸烷基酯有高活性, 而且随烷基链长度增加而活性更高。

与脂氧合酶途径相反, 花生四烯酸另一条代谢途径, 前列腺素合成却较少受试验物质的影响。Brenig 等报告, 要使兔肾均浆的前列腺素合成抑止 50%, 需用 1110 μ g/ml 的 HA 才行。

HA 抗炎的治疗作用, 它们的透过能力是至关重要的。因此 Wohlrab 等人研究了¹⁴C-标记的合成 HA 对活体人皮肤从外透入。他们证明, 含有 1g/100ml 的¹⁴C-KOP 水-油膏乳剂在 30 分钟内有 30-60% 的药剂进入了皮肤角质层, 而 3% 则进入更深层次(表皮和真皮), 这个浓度足以解释某些治疗作用; 若变化油膏的组成, 渗入效果还可进一步改进。

3.3 雌激素活性

进一步的研究是贡献于 HA 的雌激素活性, 自从 Aschheim 和 Hohlweg 在泥炭的沥青级分中发现雌激素物质之后, 就对这些物质结构的鉴定作了尝试, 起先提出甾体激素是对观察到的去卵巢的小鼠阴道作用负责的, 但只有少数作者用化学分析肯定这个假设。因此, 提出了这样的问题, 是否在脂溶性的激素以外, 其他泥炭成分也有雌激素活性? 所以我们研究了从泥炭析离的 HA 在去卵巢的 ICR 小鼠中的雌激素活性并将它与人工合成 HA 作比较(表 4)。

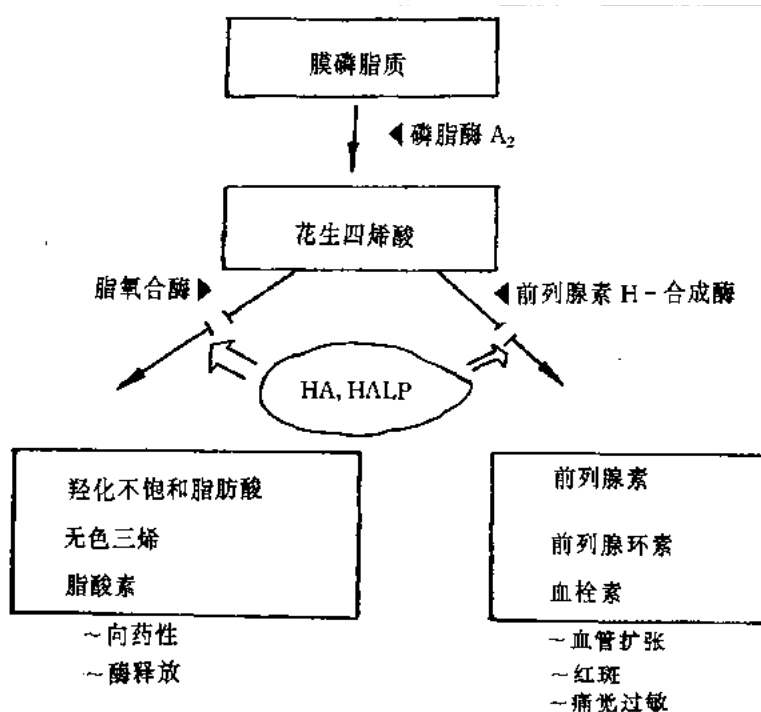


图2 HA 和 HALP 对花生四烯酸代谢的干扰

► = 酶, ⇒ = 抑止剂, ~ = 无色三烯及前列腺素的生理作用

表3 腐植酸钠(Na-HA)腐植酸铵(NH₄-HA)和 HALP 对兔网状血球的脂氧合酶和绵羊泡囊腺的前列腺素-H-合成酶的影响

试验物质	脂氧合酶		前列腺素-H-合成酶	
	I%	IC ₅₀	I%	IC ₅₀
3,4-DHTOP	100	3	52	90
KOP	96	5	21	
HYKOP	70	30	2	
CHOP	47	100	0	
GENOP	90	8	40	>100
2,5-DHTOP	100	3	50	100
PYROP	85	12	18	
GALOP	73	20	0	
Na-HA	40	>100	0	
NH ₄ -HA	52	100	17	

I% = 在 100μg/ml 时的抑止%； IC₅₀ = 50% 抑止时抑止剂浓度(μg/ml)

表 4 泥炭 HA 和合成的 HALP 在去卵巢 ICR 小鼠中的雌激素活性

试验物质	动物数目	ED ₅₀
腐植酸钠	57	925
GENOP	64	1330
KOP	34	20000
雌三醇(标准)	62	0.29

ED₅₀ = 50% 有效剂量(μg /小鼠/2 天)

令人吃惊的是腐植酸钠和 GENOP 有可观的雌激素活性。转化成小鼠单位(MU), 腐植酸钠大约是 10^6 MU/kg , 这相当于雌三醇的 $1/3000$, 考虑到干泥炭中 HA 的含量, 这种高位泥炭的雌激素活性为迄今为止假设的 5000 倍, 这结果导致这样的假定, 即 HA 是泥炭雌激素作用的本质。

3.4 胞浆素原的和抗凝活性

管道或卵巢发炎熔合的预防和治疗以及不孕手术后处理以防止输卵管的次级粘连和重覆闭塞是泥炭浴疗的主要适应症, 这种熔合是由于术后降低了血纤维蛋白降解成可溶性产物所致。如 Mesroglu 所示, 剖腹的大鼠, 术后经泥炭提取物、泥炭浆或 HA 浴后, 有一个明显的粘合抑止作用。这可以解释为 HIA 增加血纤维蛋白降解, 因为它们释出组织型胞浆素原活化剂(t-PA), t-PA 是被看作抗血栓防御机理的调节者。它活化胞浆素原成血纤维蛋白溶酶, 后者将不溶性的血纤维蛋白裂成可溶性的血纤维蛋白原降解产物。图 3 阐明在静脉注射 10mg/ml 腐植酸钠、腐植酸铵和 KOP 到大鼠中去后组织型血纤维蛋白原活化剂的急性释放。三个试验物质都导致比对照动物(注生理盐水)统计有意义的 t-PA 释放。

肝素也是一个具有 t-PA 释放活性的聚阴离子化合物, 其活性次于腐植酸钠但高于腐植酸铵和 KOP。

与 HA 的抗凝血作用一起, t-PA 释放

可以成功地解释泥炭处理血栓型静脉炎以及预防和治疗卵巢和管道发炎后的熔合。

3.5 重金属结合的活性

重金属和天然 HA 结合的报道很多, 重要的是金属离子与 HA 结合后毒理性质的改变如何。在这一方面, 用药方式很有关系, 口服时金属离子的毒性因被结合于 HA 而降低, 但非经肠道的注射金属-HA 化合物毒性却升高。

在合成 HA 中, C-型有最高的金属结合容量, 如 Scheer 所揭示, 在镍敏化的荷兰猪, 局部施用含 PYROP 油膏, 能预防与镍接触的过敏性反应症。

在兽药中, HA 也是被感兴趣的, 因为它们能降低金属中毒的危险。Ridwan 和 Rochus 观察到, 饲料中加少量(0.1%)的 HA, 足以明显降低铅和镉进入大鼠体内。

4. 结论

(1)HA 和 HALP 在不同生物药物体系中显现特殊的活性如:

- 病毒附着的抑止剂
- 脂氧合酶(一种催化合成发炎中间体的酶)的抑止剂
- 胞浆素原活化剂释放的刺激剂
- 雌激素性物质
- 重金属的螯合剂

(2)HALP 的活性取决于其所用低分子原料并能按所需生物作用选择优化。

(3)作用是高度选择性的并极大多数限于聚合物, 即低分子原料化合物无效或弱效。

(4)HA 和 HALP 特定活性的阐明可以

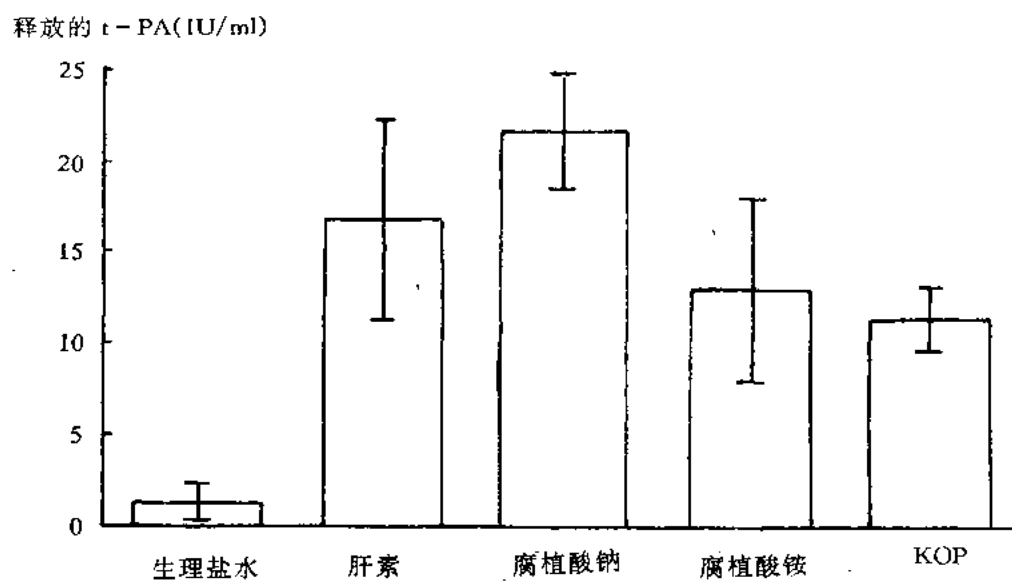


图3 大鼠在注射 10mg/ml 腐植酸钠、腐植酸铵、KOP、肝素后最大的 t-PA 释放,对照是生理盐水(0.1ml/100g 体重)

更好的了解泥炭的治疗作用,也为在 HA 和 HALP 基础发展新药提供起点。(参考文献从略)

郑平译自 Humic Substances in the Global Environment and Implications on Human Health P. 1245 - 1254 (1994)

(来源:腐植酸, 1996, 2: 39-45)

黄腐酸药浴治疗良性关节肿痛 328 例

苏桂华 王云忠 潘世华

(新疆哈密市城郊乡卫生院)

黄腐酸(Fulvic Acid 简称 FA)是一种大分子有机弱酸,主要由碳、氢、氧、硫等元素组成的天然芳香多聚物。我们在临床中使用的主要是分子量在 500 左右,易溶于水、酸、碱的 FA。由于 FA 性质稳定,能充分溶于水,便于身体吸收,具有类激素作用,可影响机体内分泌,抗组织胺^[1],抑制前列腺素 E 的合成(前列腺素 E 是肌体炎症和疼痛的媒介物,能增加血管壁和溶酶体膜的通透性),故具有抗炎、抗病毒、消肿、止痛、收敛、改善微循环、促进创伤愈合、增强机体免疫力等功能,药用价值极大。我们利用黄腐酸的以上特点,对 328 例关节炎患者作 1—4 疗程治疗,效果满意,现报告如下。

一、一般资料

本组患者均患有不同程度的关节病变。其中男 183 例,女 145 例,年龄 7—71 岁,平均年龄 40 岁,病程不足 1 年者 60 例,1—3 年 62 例,4—5 年 81 例,6—10 年 59 例,11 年以上 66 例。以风湿性关节炎及外伤性关节炎居多。发病诱因:寒冷潮湿为 238 例,外伤后为 30 例,感染后为 22 例,产后为 6 例,原因不明为 32 例。

二、药品来源

采用我院配制的 FA1 号药浴液,即黄腐酸药用提纯剂加中草药提纯剂。该药浴液中所用的 98.5% 黄腐酸由哈密黄腐酸厂生产。

三、治疗方法

1. 全身疗法:FA1 号 100ml/次,水量 100kg、水温 38—40℃,全身浸泡 30 分钟,5—6 次/周,连续 15 次为一疗程。

2. 局部疗法:FA1 号离子导入;药量:水为 1:100,水温 38℃ 左右,每次患部离子导入 30 分钟,15 次为一疗程。

四、疗效评定标准

1. 痊愈:全部关节肿痛消失,活动自如,主要生化指标恢复正常,停药半年无复发。

2. 显效:多数关节肿胀消失,疼痛显著减轻,功能障碍明显改善,主要生化指标接近正常,生活和一般工作无影响。

3. 好转:多数关节肿痛减轻,主要生化指标趋向好转,关节活动度增加,生活基本自理或能坚持工作。

4. 无效:连续治疗 3 个月病情依旧,主要生化指标无好转。

五、结果与分析

本组应用全身疗法为 215 例,占 65.5%;局部疗法为 113 例,占 34.5%。痊愈 78 例,占 23.8%,显效 136 例,占 41.5%,好转 102 例,占 31.1%,无效 12 例,占 3.6%。总有效率为 96.3%(表 1)。其中病程短者治疗 1—2 个疗程即可,病程长者需坚持 3—4 疗程。此外,患者治疗前后临床表现比较和检验结果比较(表 2、表 3)也说明 FA 有较好的疗效。

表 1 黄腐酸药浴疗效与疗程关系

疗 效	第一疗程	第二疗程	第三疗程	第四疗程	小计
痊 愈	3(10.3)	11(19.6)	19(21.6)	45(29.0)	78(23.8)
显 效	12(41.4)	23(41.1)	41(46.6)	60(38.7)	136(41.5)
好 转	10(34.5)	17(30.4)	26(29.5)	49(31.6)	102(31.1)
无 效	4(13.8)	5(8.9)	2(2.3)	1(0.7)	12(3.6)
合 计	29(100)	56(100)	88(100)	155(100)	328(100)

注:括弧内为构成比

表 2 患者 FA 治疗前后临床表现比较

临 床 表 现	治疗前人数	治疗后人数	前后比
关节触压痛或活动痛	139	5	1 : 0.04
关节静息痛	64	2	1 : 0.03
关节肿痛,活动受限	82	4	1 : 0.05
关节强直、畸形、功能障碍	32	18	1 : 0.56
卧床、不能行走	11	1	1 : 0.09
合 计	328	30	1 : 0.09

表 3 患者 FA 治疗前后检验结果比较

	检 验 项 目					
	ASO >500	CRP >13mg/ml	ESR >20mm/h	RF (+ - + + +)	C3 <70mg/dl	IgG >2000mg/dl
检查例数	309	197	309	309	309	197
治疗前 阳性例数	253	140	286	156	222	136
阳性率(%)	81.9	71.1	92.6	50.5	71.8	69.0
复查例数	309	100	182	206	82	82
治疗后 阳性例数	74	18	12	53	13	18
阳性率(%)	23.9	18.0	6.6	25.7	15.9	22.0

(上接第 36 页)

六、讨论

关节疾病,泛指影响骨关节及周围软组织,好发于肌肉、腱鞘、滑囊、筋膜的一组疾病。该病以关节炎、肌肉软组织神经的疼痛为主要症状。其发病原因主要为链球菌感染后代谢性疾病、痛风增生性骨关节炎及地理环境性的。传统的治疗方法主要是水杨酸制剂和促肾上腺皮质激素与糖类肾上腺皮质激素,但副作用较多;而黄腐酸为非合成天然提取药品,药源充足,价格低廉,疗效确切,尚未发现毒副作用。有文献^[2]报告,黄腐酸在小鼠腹腔注射 2045mg/kg,或在小鼠静脉注射 138mg/kg,或小鼠口服 15g/kg,或在大鼠腹腔注射 1562mg/kg 均未引起死亡。黄腐酸具有明显的抗炎、退热、镇痛等非甾体抗炎药(NSAID)的共同药理特性,对炎症的渗出期和增殖期有较强的抑制作用。在我院接受治疗的本组患者普遍感觉到在关节肿痛减轻和

功能恢复的同时睡眠改善,食欲和体重增加,精力充沛,不易感冒,部分皮肤搔痒和或伴有渗出性皮肤病、神经衰弱的患者也得到有效治疗^[2]。由于黄腐酸可抑制前列腺素 E 的合成,改善微循环与内分泌,抑制了过敏介质的释放,增强了巨噬细胞的吞噬功能,提高了机体免疫状况,从而使炎症和疼痛减轻和消失,达到长期缓解和治愈的效果。加之我们在治疗中加入了有效的中草药提纯剂,使抗风湿、活血化瘀、疏通经络和局部渗透作用进一步加强,从而达到满意疗效。本疗法药源广泛,操作简便,值得推广。

参考文献

1. 薛宏基,近年国外泥炭与腐植酸医学应用概况,江西腐植酸,1982;1:1
2. 郑平,煤炭腐植酸的生产 and 应用。北京:化学工业出版社,1991:303—308

(来源:腐植酸,1996,2:35-36+45)

黄腐酸和超氧阴离子 对软骨细胞内钙离子浓度的影响*

许善锦 陈瑞新 楼晓燕 王 葵

(北京医科大学无机化学教研室 100083)

摘 要 目的:为探讨病区黄腐酸(FA)和活性氧自由基可能引起大骨节病,我们测定了在 FA 和超氧自由基($\cdot O_2^-$)作用下,软骨细胞内钙离子浓度 $[Ca^{2+}]_i$ 随时间的变化。方法:应用荧光指示剂 Fura-2/AM 测定细胞内钙离子浓度并用下式计算: $[Ca^{2+}]_i = Kd(F - F_{min}) / (F_{max} - F)$ 。结果: $\cdot O_2^-$ 作用 45 min 后, $[Ca^{2+}]_i$ 从 1.62×10^{-7} mol/L 升达 1.18×10^{-6} mol/L;FA 作用 4 h 后, $[Ca^{2+}]_i$ 从 3.78×10^{-7} mol/L 升达 5.51×10^{-7} mol/L。结论:说明 FA 与 $\cdot O_2^-$ 有相似的促进 $[Ca^{2+}]_i$ 升高的作用, $[Ca^{2+}]_i$ 的升高将造成软骨细胞损伤,而软骨坏死是大骨节病的重要病理特征之一。

主题词 腐植酸/药理学; 游离基类; 软骨/代谢; 钙/分析

中图分类号 R329.26

THE EFFECT OF FULIC ACID AND SUPEROXID ANION ON INTERCELLULAR CALCIUM ION CONCENTRATION

XU Shanjin, CHEN Ruixin, LOU Xiaoyan, WANG Kui

(Department of Inorganic Chemistry, Beijing Medical University 100083)

Abstracts Objective: The variation of intercellular calcium ion concentrations of chondrocytes ($[Ca^{2+}]_i$) treated by fulvic acid (FA) and superoxide anion ($\cdot O_2^-$) was measured, so that we can understand kashin-Beck's Disease (KBD) induced by FA and oxygen free radical. **Methods:** $[Ca^{2+}]_i$ was measured by using fluorescent indicator, Fura-2/AM and calculated with the formula $[Ca^{2+}]_i = Kd(F - F_{min}) / (F_{max} - F)$. **Results:** These results indicated that $[Ca^{2+}]_i$ increased from 1.62×10^{-7} mol/L to 1.18×10^{-6} mol/L when treated by $\cdot O_2^-$ for 45 min and from 3.78×10^{-7} mol/L to 5.51×10^{-7} mol/L when treated by FA for 4 h. **Conclusions:** Both FA and $\cdot O_2^-$ made $[Ca^{2+}]_i$ increase, which will cause damage to chondrocytes. The cartilage necrosis is one of the pathological Characteristics of KBD.

MeSH Headings Humic acid/pharmacol; Free radicals; Cartilage/metab; Calcium/anal

我们曾报道在病区黄腐酸(FA)和活性氧自由基作用下,软骨细胞分泌基质异常和矿化异常^[1,2]。本文比较地研究在 FA 和超氧阴离子($\cdot O_2^-$)作用下,软骨细胞内钙离子浓度的变化及可能的变化原因。因钙离子不仅是生物矿物的主要成份,而且是细胞维持正常代谢的必要因素。

1 实验方法

1.1 软骨细胞培养

取孵育 14 d 鸡胚,无菌条件下取其两侧肢骨(股骨和胫骨),剥离结缔组织,胰蛋白酶消化,

* 国家八五科技攻关课题。

37℃, 10 min, 剥去骨膜, 截去骨干部分。余留骨骺端及胫骨全部, 剪碎, 用 0.1% 胶原酶 37℃ 消化 3 h。1 000 r/min 离心 10 min, 弃上清液, 用 DMEM 培养液离心洗涤两次。贴壁培养一周后用胰蛋白酶消化, 台盼蓝检查细胞存活率大于 90%。计数板计数得每毫升细胞数为 10^7 个。

1.2 荧光试剂 Fura-2/AM 测定软骨细胞内钙离子浓度 ($[Ca^{2+}]_i$)

• O_2^- 存在下 $[Ca^{2+}]_i$ 测定: 本实验方法按文献[3]稍加改进。Fura-2/AM 3 μ mol/L 与软骨细胞一起温育 40 min, 然后 1 000 r/min 离心 10 min, 用缓冲液洗去细胞外的 Fura-2/AM, 最后悬浮于缓冲液中, 按下述条件测定荧光。

测定条件: 应用岛津 RF-540 荧光分光光度计, 激发光栅 10 nm, 发射光栅 10 nm, 发射波长 500 nm, 衰减 7, 灵敏度 2。测定 340 nm 波长下激发光的吸收值 (F)。加入黄嘌呤氧化酶和黄嘌呤使终浓度为 10^{-4} mol/L。每隔 5 min 记一次 F 值, 最后加入 Triton X-100 (10%) 100 μ l 使细胞膜通透性增强, 测定荧光试剂被

钙离子饱和时的荧光值 (F_{max}) 和加入 3 mmol/L EDTA-Tris 100 μ l, 使细胞内游离钙离子浓度为零时的荧光值 (F_{min})。用下式计算 $[Ca^{2+}]_i$

$$[Ca^{2+}]_i = Kd(F - F_{min}) / (F_{max} - F) \quad Kd \approx 224$$

FA 存在下 $[Ca^{2+}]_i$ 测定: 实验测得 FA 影响 Fura-2/AM 产生的荧光值, 故先将 FA 与软骨细胞一起温育一定时间, 用缓冲液洗去细胞外的 FA, 再同上进行测定。为观察细胞外钙离子浓度 ($[Ca^{2+}]_{ex}$) 改变时对 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响, 可在测定过程中加入氯化钙, 即增加 $[Ca^{2+}]_{ex}$, 测定相应的 F 值。同时做对照实验, 即细胞不经 FA 预处理, 同样测定 $[Ca^{2+}]_{ex}$ 改变时 F 值的改变。

2 结果与讨论

2.1 • O_2^- 存在下 $[Ca^{2+}]_i$

表 1 给出在 • O_2^- 存在下, 随时间变化 F 值的变化, 并由公式计算出 $[Ca^{2+}]_i$ 。可见在正常状态下 $[Ca^{2+}]_i$ 为 1.62×10^{-7} mol/L, 然后不断升高, 45 min 后达到 1.18×10^{-6} mol/L。

表 1 超氧阴离子存在下 $[Ca^{2+}]_i$ 变化
Table 1 The change of $[Ca^{2+}]_i$ treated by superoxid anion

t/min	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
F	71.4	74.9	74.9	76.6	77.1	78.9	81.1	82.0	83.4	85.1
$[Ca^{2+}]_i (10^{-7} \text{ mol/L})$	1.62	2.50	2.50	2.75	3.29	4.15	5.70	6.57	8.34	11.8
$F_{max} - 90.3$	$F_{min} = 57.7$									

表 2 黄腐酸存在下 $[Ca^{2+}]_i$ 变化
Table 2 The change of $[Ca^{2+}]_i$ treated by fulvic acid

FA (50mg/L · h ⁻¹)	$[Ca^{2+}]_{ex} (\text{mmol/L})$					
	0		0.03		0.06	
	F	$[Ca^{2+}]_i (10^{-7} \text{ mol/L})$	F	$[Ca^{2+}]_i (10^{-7} \text{ mol/L})$	F	$[Ca^{2+}]_i (10^{-7} \text{ mol/L})$
0	25.8	2.28	26.4	2.78	27.3	3.78
2	30.4	2.32	31.5	3.06	33.0	4.52
4	31.2	3.00	31.9	3.48	33.6	5.51

FA (0h): $F_{max} = 31.8, F_{min} = 19.7$
 FA (2h): $F_{max} = 38.4, F_{min} = 22.1$
 FA (4h): $F_{max} = 38.4, F_{min} = 21.8$

3 讨论

本文实验结果表明Ⅰ型和Ⅱ型胶原蛋白对磷酸钙矿化的影响作用不同。Ⅰ型胶原蛋白矿化的起始阶段表现强抑制作用,说明可能通过抑制磷酸钙成核而减缓矿化速度。Ⅰ型胶原蛋白在矿化初始阶段(1~2 d)虽明显降低了复盖液中钙离子浓度,但并无明显晶核形成,这可能与Ⅰ型胶原蛋白有较强富集 Ca^{2+} 能力,将大量 Ca^{2+} 按一定分布定位在基质中有关^[3]。另外晶核形成后,晶体的生长速度仍受到明显抑制,特别在 3~5 d 还出现一平台效应,这可能是Ⅰ型胶原对磷酸钙矿化的一种调控作用,使其形成有序结构的沉淀或生长规则的结晶。

DCPD 可能是凝胶体系中首先生成的磷酸钙矿物相,因热力学不稳定可进行转化,在Ⅱ型胶原蛋白存在下主要转化为 OCP,并未发现

HAP 晶相形成。而在Ⅰ型胶原蛋白凝胶体系中,晶相发生了 $\text{DCPD} \rightarrow \text{OCP} \rightarrow \text{HAP}$ 的转化,最终生成热力学稳定的 HAP 晶簇,这种转化过程类似骨中矿物质的转化。

总之,Ⅰ型胶原蛋白通过富集成矿离子,控制成核,抑制晶体生长速度,调控晶相的转化过程实现对磷酸钙矿化的指导作用。

参 考 文 献

- 1 张法浩,许善锦,王 夔. 在异常胶原蛋白中的磷灰石矿化过程. 北京医科大学学报,1990;22(3): 205.
- 2 Wang K, Xiu SJ, Zhang FH, *et al*. Free radicals-induced abnormal chondrocytes, matrix and mineralization. Chin Med J, 1991;104(4): 307.
- 3 Mann S. Molecular recognition in biomineralization. Nature, 1988;332: 119.

(1995-09-05 收稿)

(来源: 北京医科大学学报, 1996, 2: 3)

F_A 新 I 号对常见皮肤病220例治疗的临床观察

北京化工医院 郭亚玲 陈世玲 闫顺亭 姚益民

我们对 F_A 新 I 号治疗220例常见皮肤病进行了临床观察,现将近期疗效观察报告如下:

1 一般资料简介

1.1 药物

1.1.1 名称及成份 我们使用的 F_A 新 I 号由北京南口长城医院提供。其主要成份是黄腐植酸配以一

些中药成分、离子表面活性剂以及助渗、抗氧化等附加剂而成。该药30ml 为一人份,内含腐植酸钠400mg 和相应的成分。

1.1.2 作用机理与用途 黄腐植酸是一类大分子有机弱酸、属芳香族复合物。它具有多种化学活性功能团。有杀菌和抑菌作用,能破坏病毒酶如逆转录

酶,从而有抗病毒作用。通过抑制前列腺素(PGE)的合成和内外源透明质酸的活性,从而使炎性渗出吸收。同时腐植酸还有活化巨噬细胞作用^[1],在类固醇激素抑制创伤愈合的某些环节中发挥有力的拮抗作用^[2]。它还有吸附性能^[3],对溃疡局部的缓冲和保护作用也促进了溃疡愈合。有加强巨噬细胞吞噬功能、活化免疫细胞而对免疫有调节作用。F_A新1号不仅适用于风湿、类风湿以及各种原因所致的关节、肌肉软组织疼痛性疾病。尤其是对多种皮肤病有良好的疗效。如:老年性瘙痒症、慢性湿疹、神经性皮炎、银屑病、足癣、接触性皮炎等。

1.2 用法与用量

1.2.1 全身浴 将F_A新1号30ml加水80~100kg(38~40℃)于浴盆中或以30:200kg于浴池中,全身浸泡20min。浴毕可用清水冲淋,也可直接擦拭穿衣。每日1次,15次一疗程。全身浴长时间连续药浴可出现乏力、关节酸软,停浴2~3天可自行缓解。个别药浴后有轻度皮肤反应无须中断。药浴除眼睛外,体表各部位均可接触浴液。高血压急进期、频发心绞痛、心肺功能不全者,不宜全身浴。

1.2.2 局部浸泡或湿敷 局限病处,用1:500浓度浸泡30min或以该浓度反复湿热敷。

1.2.3 局部涂拭 局限病灶也可用F_A新1号直接涂拭,每日3~4次。

1.3 病例选择 220例均在门诊确诊的住院病人。大部分曾用过各种类固醇激素制剂,经久治疗、疗效不佳的病例选为治疗对象。在220例中足癣病人60例、皮肤瘙痒症53例、神经性皮炎32例、银屑病30例、慢性湿疹24人、接触性皮炎21例。

2 临床观察

2.1 疗效判定标准

2.1.1 痊愈 自觉症状消失,皮损完全消退,皮肤完全恢复正常。

2.1.2 显效 自觉症状有不同程度减轻,皮损部分消退。

2.1.3 无效 自觉症状及皮损无变化或加剧者。

2.2 观察方法 用F_A新1号治疗的皮肤病人,由专人负责登记,每天查房,观察期定为15天一疗程,如见效明显者,继续治疗,连续2个月仍未愈者,中止治疗,判断疗效。部分顽固病例皮损消退后,可作适当延长,以期巩固疗效防止复发。

2.3 疗效观察 见附表。

附表 F_A新1号对常见皮肤病的疗效

病种	例数	痊愈	显效	有效	无效
足癣	60	51	6	3	
瘙痒症	53	45	2	3	3
神经性皮炎	32	26	4	2	
银屑病	30	18	3	7	2
慢性湿疹	24	16	3	5	
接触性皮炎	21	16	2	3	
总计	220	172	20	23	5
%	100	78.18	9.09	10.45	2.27

2.4 副作用 220例用F_A新1号治疗的患者中,2例用该药后瘙痒加重但未出现新皮疹,病人不愿继续使用,即中断用药。1例银屑病患者使用该药后出现轻度过敏皮疹停药。其余病例因无严重禁忌证,故未发生全身或局部副作用。部分病例用药中断后,也未出现病情反跳现象,继续使用仍有效。

2.5 复发情况 因观察的220例中随访人数较少,因此不能对其远期疗效作出确切评价。随访访问的十几例中未出现复发观察中近期疗效比较确切。

3 讨论与体会

从有关实验介绍^[4],皮肤湿润较干燥状态时药物吸收能力可提高2~9倍不等,我们用F_A新1号药浴或湿敷,保持皮肤含水量增加,有利于角质层提高吸收药物的能力,另外,该药增用了助渗剂也增强了吸收的效能,从而提高了疗效。该药不论药浴、湿敷还是直接涂拭均刺激性极小,操作也简便,故病人易接受。观察中发现多数病人使用该药3~4次后止痒效果明显,能缩短病程。这与其中一些未公开的中药成分是否有关,其作用机理有待进一步研究。同时该药副作用小,长期使用无类固醇类副作用,无反跳现象,也无耐药性。在试用期间发现同种疾病病程短、治疗连续者疗效好。观察中我们发现还有不足之处。如:该药价格较贵,性状稳定性不够等有待进一步提高。

4 参考文献

- [1]曾述之,等.药学通报(1981);(12):3
- [2]曾述之,等.药学通报1984;19(5):29
- [3]《国外腐植酸类物质的工业应用概况》煤炭部综合利用局,1979;75
- [4]村田敏郎,等.生物药剂学,第1版,东京:南江堂,1975

(来源:化工劳动保护(工业卫生与职业病分册),1996,2:77-78)

FA I 号药浴治疗骨性关节炎临床观察

北京化工医院 陈世玲

骨性关节炎是关节软骨退行性变继发骨质增生,关节疼痛肿胀畸型和活动受限,病程长,难治愈。自1992年我院采用FA I号药浴疗法治疗200例,经临床观察疗效满意。

FA I号主要成份为黄腐酸钠和腐殖酸。药浴方法是取FA I号30ml,加水100kg,水温40℃,每次浴洗20分钟,每日1次,15次为1疗程。其它治疗药物仍继续使用。1个疗程后有效率达100%。因此认为,该

疗法通过40℃水温使皮肤血管扩张,促进药物吸收和血液循环,使受损关节软骨周围组织充血,水肿减

轻。此法无毒无害,有效易行,是值得推广的疗法。

(来源:化工劳动保护(工业卫生与职业病分册), 1996, 2: 88)

草炭黄腐植酸钠对风湿性和类风湿性关节炎的临床疗效观察

黑龙江中医药大学 王洪杰 祝亚勤
李燕敏 于忠学

本课题组自 1989 年以来,对黑龙江草炭黄腐植酸钠进行了多方位的研究,发现分子量小,色泽黄易溶于水的黄腐植酸钠,有良好的抗炎止痛,去腐生新和调节体内免疫功能的作用。对外科、皮肤科某些病治疗效果既类似于黄连、黄柏、银花、连翘,又具有炉甘石、大矾子、孩儿茶、血竭等药物的祛风燥湿、抗毒排脓、去腐生肌、杀虫消肿等作用,在治疗慢性“脾虚”泄泻方面,腐植酸钠则具有党参、茯苓、山药、白术、莲子等、“四君子汤”“参苓白术散”等药的益气健脾、和胃渗湿、增强脾胃功能的作用,而实际疗效有时超过这些方剂,通过临床观察,如其治疗寒湿侵犯肠胃和寒湿泄泻时,它具有比“藿香正气散”功效更速的解表和中,理气化浊之功效,往往只服一、两次即能止泻。所以腐植酸钠和其它中药一样也具有扶正祛邪、协调阴阳、补偏救弊的作用。

最近我们又在北京市海淀区医院就黄腐植酸钠对风湿性和类风湿性关节炎及慢性非特异性结肠炎作了临床疗效观察。现仅就风湿性和类风湿性关节炎疗效观察作如下介绍。

1. 临床资料

1994 年 12 月至 1995 年 3 月,对北京市海淀区医

院腐植酸专科门诊诊断,风湿性关节炎患者 15 例(类风湿性关节炎 8 例)其中男 5 例女 10 例,年龄最小者 31 岁,最大者 69 岁,病程 1~3 年者 7 例,6 年以上者 2 例。草炭黄腐植酸钠与海淀医院用的风化煤黄腐植酸钠同法随机分为两组进行对比疗效观察。观察病例按国际 ARA 美国 1977 年风湿性和类风湿性关节炎修定的诊断标准进行。

2. 观察方法

将 2g 草炭黄腐植酸钠溶于盛 10 万毫升水温度为 38℃ 左右的浴盆中。每人一个浴盆,在配好药液的浴盆中令患者浸浴 20 分钟,每天一次,每 12 次为一个疗程,每浴 6 次停一天,依病情可适当延长浸浴时间与次数。风化煤黄腐植酸钠与草炭黄腐植酸钠同法同步进行。在观察期间不加其它有关治疗药物。

3. 观察结果

两组治疗前后对免疫指标测定—植物血凝素(PHA)的影响见表 1

表 1 两组治疗前后 PHA 的比较

组 别	病例数	性 别		植物血凝素(PHA)阳性			
		男	女	治疗前	%	治疗后	%
风化煤黄腐植酸钠	15	4	11	11	73.3	1	6.67
草炭黄腐植酸钠	15	5	10	10	66.7	3	20

通过表 1 可知,草炭黄腐植酸钠对植物血凝素阳转阴率为 80%。

草炭黄腐植酸钠组治疗前后对甲皱微循环的影响:管祥畸形、血管清晰度、输入端与输出端之比例;血流速度,血流流态,祥周出血瘀血的测定,结果见表 2

表 2 草炭腐植酸钠治疗前后微循环变化

项 目	病例数	治 疗 结 果			
		疗前	%	疗后	%
管状畸形	15	7	46.7	2	13.3
血管不清晰	15	2	13.3	2	13.3
输入输出端比	15(1:2)	15	100	14	93.3
血流速度 mm/s	15	0.145 ± 0.023($\bar{x} \pm SD$)		0.165 ± 0.022	
祥周瘀血	15	12	60	8	40
血流流态(粒线流)	15	13	86.7	10	66.7

通过表(二)看出,管祥畸形人数治疗后减少 5 人占 86.7%;血流速度治疗后 $\bar{x} \pm SD = 0.165 \pm 0.022$,而疗前为 0.145 ± 0.023 ;祥周瘀血治疗后消失 4 人占 40%;血流流态治疗后改变 3 人占 66.7%,而疗前为 13 人占 86.7%。从而看出草炭黄腐植酸钠疏通微循环,增加微循环血流速度,改善血瘀等方面均有作用。

4. 小结

此次疗效观察仅仅是开始,以后还准备扩大病

例。虽然仅仅是 15 例,从表 2 可以进一步看出,它对治疗免疫性疾病——类风湿性关节炎显示出具有强大的生命力。经过一个疗程的疗效观察 15 例患者均明显的感到疼痛减轻,行动比以前方便许多。患者的心情也较治疗前有较大好转,所以此次临床观察为风湿性和类风湿性关节炎的治疗开辟一个新的治疗途径。

注:黑龙江省自然科学基金资助项目

(收稿 1995-12-1)

(来源:中医药学报,1996,3:23)

黄腐酸钠在外科慢性炎症中的应用

陈川云

(新疆哈密市人民医院 哈密 839000)

黄腐酸钠是从风化煤中提取的有效成份,经中国科学院化学研究所测定的结构表征,含碳 55.23%,氢 2.32%,氮 0.75%,氧 38.35%,各种官能团的含量为羧基、酚羟基、醇羟基、甲氧基、醚,各为 7.96, 1.43, 0.11, 0.04, 2.4meq/g, 平均分子量为 1235。

黄腐酸在医疗中的应用由来已久,据明朝李时珍在著名的《本草纲目》中记载:石炭,亦名乌金石,味甘辛温,风化煤即古代之乌金石,黄腐酸为从风化煤中提取的有效成分。

近年来,黄腐酸在医学范围内开发应用发展较快,它广泛的在内科、外科、口腔、五官科、内分泌等学科开始研究和利用,近年来有人研究表明,黄腐酸虽然不能直接杀死肿瘤细胞,但能调节机体的部分免疫功能,因此,它是一种免疫性抗肿瘤药物。

黄腐酸钠溶液或粉剂,是由新疆黄腐植酸科技开发总公司所属哈密黄腐酸厂生产的非药用标准制剂,据杨青山等人介绍,不同地区、不同生产流程生产的黄腐酸制剂,其药用功效有一定的差距。我自 1993 年初开始试用于外科感染中,尤其对于慢性炎症的患者,用抗生素治疗,疗效往往较差,但用黄腐酸制剂治疗后,炎症在数日内即可消退,伤口愈合,治疗效果明显。现就临床记录的几位病人从应用黄腐酸制剂前后的发病、检查及用药情况加以比较,并介绍如下:

病例一:徐某,女,4岁,1994年6月初因左小腿内侧外伤,初期外科处理欠当,未能如

期愈合,十多天后形成~2cm直径的圆形溃疡,深约0.5cm,患者家长在哈密地区医院治疗十余日,静脉点滴青霉素,每日240万单位,庆大霉素16万单位,后又在哈密市医院治疗四日,静脉点滴青霉素,每日240万单位,0.2%甲硝唑250ml,及外科换药治疗,溃疡仍未愈合,6月份正值哈密酷暑,家长怀抱患儿求治,苦不堪言,接诊时建议停用抗生素,改用黄腐酸制剂治疗,前后用黄腐酸粉剂外涂三次,第五日溃疡愈合,第七日后脱痂全愈。

病例二:阿不力孜,男,25岁,维族,患者于1994年12月24日骑摩托车时,不慎从车上摔下,面部着地,伤及上唇约2.0×2.0cm伤面,下唇0.75×3cm,伤面严重污染,伤后十日就诊。接诊前,未经任何治疗,当时患者亲属建议用足量的抗菌素,但我建议不用抗生素,改用黄腐酸制剂治疗,经黄腐酸粉剂外用一次,次日结痂,以后外用二次,七日后结痂脱落,伤面未留疤痕,仅有色素沉着。

病例三:陈某,男,27岁,患者于1994年7月骑摩托车行驶中,不慎从车上摔下,面部着地,皮肤严重擦伤,上唇碰伤,皮肤和口腔粘膜贯通,用抗生素治疗七日,疗效不佳,伤面和口腔粘膜炎性渗出,接诊后停用抗生素,开始用黄腐酸合剂涂抹,一日后结痂,以后外用黄腐酸二次,七日后结痂脱落,口腔粘膜伤口愈合,面部未留疤痕。

病例四:艾买提,男,25岁,患者于1995年4月份左手食指被水泥板(下转第36页)

收稿日期:1995年8月21日

(上接第 39 页)压伤,食指末节软组织成破碎状,数日后方就诊,伤口有炎性、脓性渗出物,接诊后改为口服头孢氨苄片,一日三次每次 4 片,外涂黄腐酸粉剂,不做包扎,第二日,伤口即停止渗出,伤口干燥,以后外用三次,10 日后,患指的伤面愈合,手指功能未受影响。

就上述四例典型病例的治疗表明:黄腐酸制剂对慢性炎症的治疗效果是肯定的,研究表明,腐植酸抑制了与炎症渗出有关的透明质酸酶,另有人认为腐植酸调整了与炎症有关的微量元素,如锌、铜离子,从而有利于炎症的控制,抗炎和抗渗出几乎是腐植酸的共性,在这一点上,其抗炎作用与抗生素有质

的区别。

腐植酸对小血管破裂的出血和渗血,有明显的止血作用,用腐植酸静脉注射,使血栓弹力图明显改善。

腐植酸能逆转异常的微循环灌注,促进其恢复正常,必然有利于病变的软组织修复。

参考文献

1. 郑平等著,黄腐酸类物质在农业与医药中的应用,北京:化学工业出版社
2. 中国腐植酸协会,江西省人民政府腐植酸办公室主办,腐植酸,1992,1993 年合订本

(来源:腐植酸,1996,3: 39+36)

中药阿胶有效成分的实验研究

朱新生 唐慧慧

(中国人民解放军海军总医院 北京 100037)

王勤芝

杨连菊

梁柳林

(河北迁安县化肥厂职工医院) (北京安定医院) (北京冶金医院)

阿胶是个地道的传统中药。在临床具有广泛的应用。阿胶具有提高红细胞和血红蛋白,促进造血功能的作用;有扩张微血管、扩充血容量、降低全血粘度和降低血管壁通透性的作用;有止血补血,滋阴补肾抗衰老作用^[1]。实验结果还表明:阿胶具有明显地抗疲劳、耐缺氧、耐寒冷,增强机体免疫功能等作用^[2-3]。阿胶能够提高机体特异玫瑰花率和单核吞噬细胞功能,能对抗氢化可的松所致的细胞免疫抑制作用,对自然杀伤细胞(NK细胞)有促进作用^[4]。究竟是哪些有效成分具有上述生理活性呢?到1995年底为止,除了报导阿胶的有效成分是微量元素和氨基酸之外,其它未见报导。

一、实验部分

阿胶的来源:山东东阿阿胶(集团)股份有限公司的市售产品,生产批号为9412022。

阿胶的处理及待测样品A的制备:所用阿胶要粉碎过筛,加入到pH=12(用20%NaOH调整)的沸蒸馏水中,使阿胶的浓度为4%,在搅拌下回流30min静置过夜。用浓HCl调整碱性阿胶溶液使pH=2,继续煮沸30min静置过夜,抽取上清液后,再加入同第一次等量的蒸馏水并调pH=3,煮沸30min,静置过夜,再抽取上清液。合并两次上清液,并用20%NaOH调上清液的pH=4,用滤纸过滤后,在滤液中加入10g/L针用活性炭,煮沸1h再用滤纸抽滤。漏斗中的炭层用0.2NHCl继续洗涤抽滤直到滤液中各种金属离子和游离

氨基酸合乎规定标准(阴性)为止。弃去滤液。此时将被抽滤的活性炭层及滤纸一起转入加热器中,按计算量加入蒸馏水。同上法调整pH=10.5,使溶液总量为最初溶液体积的3/4。再加热煮沸1h静置抽滤,即可得到既无微量元素(Na^+ 除外)又无等当点小于pH4的游离氨基酸的A溶液,物质A是pH<4的酸性物质,又来源于生物体内,我们暂时称其为生物酸(biogenic acid)^[5]。

用硝酸替换上述处理过程中的盐酸,得到的生物酸溶液可以保证 Ag^+ 、 Hg^+ 的阴性,但不便做后边的药理实验。故此部分用试管量作一个补充实验即可。

氨基酸测定:分析仪器835-50氨基酸自动分析仪。分析条件:分析柱2.6×150mm。缓冲液流速0.225ml/min。测定结果氨基酸总量应低于十万分之一。

微量元素的测定:K, Ca, Mg, Zn, Fe用火焰原子吸收光谱法;Cu, Ag, Mn, Ni, Cd,均用Z-8000型(日本)偏振塞曼原子吸收分光光度计进行测定,结果除 Na^+ 之外的微量元素总量应低于50ppm。

生物酸(A)的红外光谱测定:将其溶液浓缩、冷冻干燥后的深棕色无定型固体样品用KBr压片后,在5-Dx型红外光谱仪上测定,分别在 3400cm^{-1} (VOH), 2927cm^{-1} , 1859cm^{-1} (CH), 1750cm^{-1} (C=O), 1689cm^{-1} (C=C), 1404cm^{-1} (CH), 1240cm^{-1} , 1093cm^{-1} (C=O)处出现特征吸收峰。

生物酸(A)溶液的处理及相关药理实验:生物酸(A)溶液的处理,必要时将其浓缩到一定的浓度或者进一步冷冻干燥成深棕色的无定型固体。被测生物酸(A)的浓度可用氧化还原法测定^[6]。动物实验中的生物酸溶液应调整为 pH8.5。

药理实验一:生物酸(A)溶液对凝血时间的影响

方法:毛细玻璃管法,取 18-22g 小鼠 9 只做好标记分成三组,第一组 A、B、C 三只小鼠腹腔注射止血敏 5mg/10g(2.5%溶液 0.2ml/10g);第二组三只小鼠 D、E、F 腹腔注射生物酸(A) 5mg/10g(2.5%溶液 0.2ml/10g);第三组三只小鼠 G、H、I 腹腔注射生理盐水 0.2ml/10g;30min 后,以毛细玻璃管作眼眶内眦穿刺,取血达 5cm 的血柱,然后每隔 10s 折断毛细玻璃管 1cm,检查出现血凝丝的时间。结果表明:A-F 的两组 6 只小鼠在 20s 内全部出现血凝丝,而第三组的 G、H、I 三只小白鼠在 30s 时才只有 2 只出现血凝丝。H 号小白鼠到 40s 时才出现凝血丝。

药理实验二,生物酸(A)溶液对实验性胃溃疡的防治作用。

方法:选用体重 200-250g 的大白鼠 6 只,不拘雌雄,禁食(不禁水)72h,然后进行手术。手术时将动物固定于手术板上,剃去腹部的毛,用乙醚浅麻醉,用 2%碘酊及 75%酒精消毒皮肤。再自剑突下切开腹壁,用带扁平头的镊子将肝脏内侧的胃引出腹腔,寻找幽门和十二指肠的结合部,用在 75%酒精中浸泡过的粗棉线结扎,将胃放回原位,缝合腹壁,将大白鼠放在笼内,不给任何食物和饮水,直至最后解剖。

将做完手术的大白鼠分成三组,每组 2 只,甲组大白鼠灌胃用生物酸溶液 5ml/只(10mg/5ml),2 组大白鼠皮下注射甲腈咪呱 6mg/100g(2%溶液 0.3ml/100g),丙组大白鼠灌胃生理盐水 5ml/只。

手术后 18h,将全部大白鼠处死,剪开腹壁缝线,取出胃,用抽有 10-15ml 生理盐水的注射器从幽门插入胃内进行冲洗。再向胃内注入 1%甲醛溶液 10ml,并将胃浸入 1%甲醛溶液中固定。20min 后,沿胃大弯剪开,用自来水冲洗后,用放大镜检查胃壁粘膜发现:生物酸(A)组的大白鼠两个胃只有一个溃疡点;甲腈咪呱组的大白鼠两个胃有三个溃疡点;生理盐水组的大白鼠两个胃有 17 个溃疡点。显示:不同的药物对实验性胃溃疡具有不同的防治作用。

二、讨论部分

我们将用 pH=4 的条件下将游离氨基酸洗脱;在 pH=2 的条件下将微量元素洗脱;把游离生物酸(A)作为实验的有效成分吸附在活性炭上;直到洗脱液中的游离氨基酸和微量元素符合规定要求为止。再用 pH=10.5NaOH 洗脱生物酸(A),按照药理实验的要求调整其浓度和 pH 值。在生物酸(A)被测凝血时间实验中仍显示出明显的止血效果。

在生物酸的光谱测定过程中,意外地发现,生物酸(A)的红外光谱特征吸收峰,与我们报导过的单峰 FA 的特征峰几乎完全一致^[7]。见下表。

	生物酸(A)	单峰FA
VOH	3400cm ⁻¹	3400cm ⁻¹
C-H	2927cm ⁻¹ , 1859cm ⁻¹	2927cm ⁻¹ , 1859cm ⁻¹
C=O	1750cm ⁻¹	1704cm ⁻¹
C=C	1698cm ⁻¹	1699cm ⁻¹
C-H	1404cm ⁻¹	1401cm ⁻¹
C=O	1240cm ⁻¹ , 1093cm ⁻¹	1245cm ⁻¹ , 1089cm ⁻¹

上述结果显示,阿胶中提取的生物酸的分子结构中,羰基或其邻位,或受到取代基的影响,或受到电子排布的影响而发生红移或紫移外,生物酸(A)与单峰 FA 有着非常近似的化学结构。

过去并未见到过阿胶治疗(下转第 7 页)

(上接第 17 页)胃溃疡的报导。在证明了单峰 FA 与生物酸(A)具有类似的化学结构的基础上,我们又进一步证明了生物酸(A)与单峰 FA 一样,对消化道炎症、溃疡、出血具有显著的防治效果。

关于阿胶增强机体免疫功能,降低血液粘度及扩张微血管的生理活性,也与 FA 的研究结果有着广泛的一致性。但是,我们认为具有上述生理活性的有效成分不是游离氨基酸和微量元素,而是生物酸(A)。当然,在土壤学和肥料学上的腐植酸(Humic acid)也属生物酸类。而生物酸(A)是否一定是腐植酸,在下结论之前还需要进一步研究证实。现在可以肯定的是它们有着几乎完全一致的功能团;它们的分子结构特点是存在着 P- π 多共轭体系。

阿胶和其它中药有效成分的研究带来了一种极大的可能性,生物酸类药物有可能象

生物碱(Alkaloids)那样,随着研究的深入和生理活性的发现而被广泛用于临床。

参考文献

1. 王京娥等,阿胶的作用机理研究,中医医药学报,1991;11:43-46
2. 李宗铎等,阿胶的药理作用,临床医学,1991;11(6):258-259
3. 李宗铎等,阿胶冲剂的药理作用,河南中医,1989;9(6):27-29
4. 路承彪等,中药阿胶对正常小鼠细胞免疫学功能的影响,中药药理与临床,1991;7(4):25-26
5. 刘忠、朱新生,一种多功能免疫调节剂的生产工艺,发明专利公报,1990;6(24):7
6. 张秀展、朱新生等,黄腐酸钠口服液质量标准,腐植酸,1991;4:52
7. 朱新生,黄腐酸钠的生产试制及临床应用,腐植酸,1990;4:46-51

(来源:腐植酸,1996,3:16-17+7)

黄腐酸钠对大鼠卵巢颗粒细胞和肾上腺皮质细胞分泌功能的影响

宋士军

李芳芳

宋淑霞 王秀芳

生理教研室 (050017)

生化教研室

实验动物研究室

摘要 本文研究了黄腐酸钠对大鼠卵巢颗粒细胞和肾上腺皮质细胞分泌功能的影响。在细胞培养液中加入不同浓度的黄腐酸钠 ($1 \sim 100 \mu\text{g/L}$), 共育 3h 后用放射免疫分析法测定培养液中雌二醇和皮质酮含量的变化。结果表明黄腐酸钠 ($10 \sim 100 \mu\text{g/L}$) 可明显刺激大鼠卵巢颗粒细胞分泌雌二醇 ($P < 0.01$); 对大鼠肾上腺皮质细胞分泌皮质酮的影响较复杂, 只在 $4 \mu\text{g/L}$ 时有刺激分泌作用 ($P < 0.05$), 低剂量 ($1 \mu\text{g/L}$) 和高剂量 ($10 \sim 100 \mu\text{g/L}$) 均无作用。

关键词 黄腐酸钠; 颗粒细胞; 肾上腺皮质细胞; 雌二醇; 皮质酮

EFFECTS OF SODIUM FULIATE ON CULTURED GRANULOSA AND ADRENAL CORTICAL CELLS OF RATS

Song Shijun

Li Fangfang

Song Shuxia Wang Xiufang

Department of Physiology Department of Biochemistry Department of Laboratory Animals

ABSTRACT Effects of Sodium Fuliate (SF) on estradiol (E_2) and corticosterone production were studied in cultured rat granulosa and adrenal cortical cells. SF ($1 \sim 100 \mu\text{g/L}$) was added to cultured cells, and after 3h of incubation the quantity of E_2 and corticosterone was determined using radioimmunoassay. The results showed that SF ($10 \sim 100 \mu\text{g/L}$) could promote E_2 production ($P < 0.01$), and had a complex effect on the secretion of adrenal cortical cells of rat. SF only $4 \mu\text{g/L}$ exerted a slightly stimulatory effect on corticosterone production ($P < 0.05$), both lower dosage ($1 \mu\text{g/L}$) and higher dosage ($10 \sim 100 \mu\text{g/L}$) had no effect on corticosterone production.

KEY WORDS Sodium Fuliate; granulosa cell; adrenal cortical cell; estradiol; corticosterone

腐植酸钠是由一系列大小不一的、以多元芳香羧酸为主要结构的化合物所组成, 黄腐酸钠 (Sodium Fuliate, SF) 是其中分子量较小的组份 (平均分子量 398.86), 具有较高的生物活性。近年来对腐植酸的基础医学研究和临床应用研究较多, 它具有消炎、保护胃粘膜、活血化瘀及改善微循环的作用^[1]。本文以往的研究证实黄腐酸钠可拮抗镍对人离体子宫肌的毒性作用^[2]。本实验用培养的大鼠卵巢颗粒细胞和肾上腺皮质细胞探讨黄腐酸钠在细胞水平对内

分泌的影响

1 材料和方法

1.1 药物: 2% 黄腐酸钠注射液 (河南省巩义市制药厂提供), M_{199} 液 (Sigma 公司产品), 其余试剂均为分析纯

1.2 大鼠卵泡颗粒细胞制备与培养: 参照^[3]方法进行。按 10^6 细胞 / 0.5ml 分装 24 孔培养板, 在 37°C , CO_2 培养箱中预培养 2h, 加入试剂①空白对照组: 加等量 M_{199} 液, ② hCG 组:

(0.1~10 μ g/L),③ SF组: (1~100 μ g/L),每个剂量组设复孔 5个,加药后培养 3h,取出置-20℃低温冰箱终止反应。

1.3 大鼠肾上腺皮质细胞的制备与培养: 参照^[4]方法进行。获得细胞后按 10⁷细胞/0.5ml 分装 24孔培养板,在 37℃,CO₂培养箱中预培养 2h,分别加入试剂①空白对照组: 加等量 M₁₉₉液,② ACTH (0.1~10 μ g/L),③ SF组 (1~100 μ g/L),各孔终体积 0.55ml,在 37℃,CO₂培养箱中培养 3h,取出置-20℃低温冰箱终止反应。

1.4 放射免疫分析: 取细胞培养液 0.4ml 用雌二醇放射免疫分析测定盒测定雌二醇含量(北京北方免疫试剂研究所,碘标记),用皮质酮放射免疫分析测定盒(上海内分泌研究所,氚标)测定皮质酮含量。一切操作按说明书进行。结果的统计学处理用 *t* 检验。

2 结 果

2.1 培养细胞功能状态的检测: 用台盼蓝(Trypan blue)染料排斥试验证明,培养的卵泡颗粒细胞和肾上腺皮质细胞存活率分别在 80%和 85%以上,用绒毛膜促性腺激素(hCG)和促皮质激素(ACTH)分别刺激两种培养细胞,表明分泌功能良好。

2.2 SF对培养细胞分泌功能的影响: 不同浓度 SF (10~100 μ g/L) 均可明显刺激雌二醇(E₂)的分泌($P < 0.01$,表 1),最大值在 10 μ g/L 时产生,可使 E₂分泌增加 1倍,但不如 hCG (1 μ g/L) 刺激分泌作用。SF对皮质酮分泌的影响较为复杂,4 μ g/L 时有弱的刺激分泌作用($P < 0.05$,表 1),而低剂量 (1 μ g/L) 和高剂量 (10~100 μ g/L) 均无刺激或抑制分泌的作用。

表 1 培养细胞分泌功能检测 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

药物	雌二醇 (pg/10 ⁶ 细胞)	药物	皮质酮 (ng/10 ⁷ 细胞)
hCG (μ g/L)		ACTH (μ g/L)	
0	25.0 $\pm$ 5.8	0	12.4 $\pm$ 1.9
0.1	29.5 $\pm$ 4.3	0.1	13.8 $\pm$ 3.4
1	77.9 $\pm$ 16**	1	19.7 $\pm$ 3.0**
10	114.7 $\pm$ 29**	10	20.3 $\pm$ 1.7**

** * 与溶剂组比较 $P < 0.01$

表 2 黄腐酸钠对培养细胞分泌

功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)		
黄腐酸钠 (μ g/L)	雌二醇 (pg/10 ⁶ 细胞)	皮质酮 (ng/10 ⁷ 细胞)
0	20.1 $\pm$ 4.7	14.1 $\pm$ 0.9
1	22.6 $\pm$ 6.3	15.7 $\pm$ 2.0
4	22.4 $\pm$ 6.0	19.0 $\pm$ 2.9*
10	46.4 $\pm$ 9.8**	15.6 $\pm$ 1.7
40	32.2 $\pm$ 8.2*	14.2 $\pm$ 1.3
100	31.0 $\pm$ 7.4*	14.8 $\pm$ 0.9

与溶剂组比较* * $P < 0.05$, * * * $P < 0.01$

3 讨 论

据临床观察腐植酸钠治疗老年性阴道炎有明显疗效。另据报道腐植酸钠具有雌激素样作用^[5]。本实验证实黄腐酸钠(腐植酸钠中分子量较小的一类)有直接刺激卵泡颗粒细胞分泌雌二醇的作用。本实验还观察了黄腐酸钠对大鼠肾上腺皮质细胞分泌的影响,结果表明 4 μ g/L 时有刺激分泌的作用,而低剂量 1 μ g/L 和高剂量 10~100 μ g/L 均无作用,这一机制有待探讨。用现代技术研究腐植酸钠药用是从本世纪六十年代开始,大量的基础理论研究和临床应用研究表明,腐植酸钠具有相当广泛的生理药理活性。亦有资源丰富,毒副作用小等特点,前景是广阔的。本文为其临床应用提供基础理论研究资料。

参 考 文 献

1. 谢大伟. 腐植酸在医药应用方面的综述和展望. 腐植酸, 1993; 15(4): 6
2. 宋士军. 黄腐酸钠对人离体子宫收缩反应的影响. 腐植酸, 1995; 17(1): 14
3. 赵玉莲, 倪江, 王京花, 等. 某些氨基酸及小分子肽对大鼠卵泡颗粒细胞雌激素与孕激素分泌的影响. 基础医学与临床, 1993; 13(2): 40
4. 赵玉莲, 邵作义, 王京花, 等. 降钙素基因相关肽与心钠素对肾上腺皮质细胞皮质酮分泌的影响. 基础医学与临床, 1993; 13(1): 34
5. 孟渝梅, 徐润英, 李奉惠, 等. 腐植酸钠似雌激素作用的初步探讨. 腐植酸, 1993; 15(3): 19

(致谢: 药学系 94级学生周亚丽参加统计工作。)

(1995-11-02 收稿)

(来源: 河北医科大学学报, 1996, 5: 2)

腐植酸烧伤液外涂效果的观察与体会

王利萍 宋现兰 高培平

倪梅

(山东泰安市中心医院 泰安 271000)

(山东泰安市肿瘤医院 泰安 271000)

摘要

临床应用腐植酸烧伤液涂烧伤创面 100 例。优点是：1. 使用方便，安全可靠，对创面刺激性小。2. 结痂快。3. 创面不易感染。4. 减少疤痕的形成。5. 可解决某些涂剂易结厚痂的问题。6. 容易观察和护理。7. 经济实用。

在治疗烧伤中，积极的创面处理是防止并发症和促进愈合的根本性措施，也是治疗烧伤的关键性环节。创面用药以抗菌有效、无毒和不妨碍愈合为原则。我院自 1991 年开始对中、小面积烧伤创面采用腐植酸外涂治疗。通过对 100 例暴露创面的观察，效果良好。现将我们的观察与体会介绍如下：

一、及时清理创面，创造良好的用药条件及治疗环境

烧伤病人入院后，除必须抢救休克外，首先应行创面清洗。清创一般用 1:1000 新洁尔灭溶液行创面冲洗，将深Ⅱ°已破水泡的游离腐皮剪除，浅Ⅱ°创面保留水泡皮，对未破的较大水泡在低位抽吸或行刺破引流，以延长外涂药物的附着；对入院较晚的病人及创面感染者，给予清除脓痂及腐皮，用 3% 双氧水冲洗，1% 新洁尔灭湿敷创面 15 分钟。清创完毕后，用无菌敷料将创面轻轻沾干，然后用 1:10000 单位的庆大霉素溶液涂于创面，5 分钟后喷洒腐植酸烧伤液，喷药要均匀，以药液不流为宜，然后用热风机吹干或暴露在干燥空气中，行暴露疗法。病室要求少菌、防尘、保温、通气和光线充足。室温应保持在 32~35℃，相对湿度 60%±。

二、用药时间、频度及创面疗效观察

以保持创面干燥和合适药物浓度为准，一般当日涂两次，而后每日涂一次，3~4 次后创面形成结痂，感染创面分泌物多，用无菌

敷料轻轻沾干后继续涂药，摩擦部位不易干燥的地方药液存留少，要注意涂药翻身以保持干燥。

三、体会

1. 腐植酸烧伤液具有较强的抗炎，抗渗出，去腐生新，改善创面周围血运的作用，对烧伤后期瘢痕挛缩、僵化有明显的松缓、软化改善活动功能及皮肤色泽的作用，对皮肤无刺激。但应注意药液的 pH 值，pH 值过低对创面刺激较大，病人有疼痛感，故配制时要调整好药液的 pH 值，一般在 6.0± 即可。

2. 腐植酸烧伤液外涂适用于躯干、四肢、会阴等不易包扎，适合暴露的浅Ⅱ°——深Ⅱ°创面，涂药后形成结痂，创面愈合自行脱落，不用脱痂，切痂，一般不植皮，控制感染好，愈合快。机制为①药液和分泌物结痂形成天然屏障，防止细菌的侵入和生长繁殖。②结痂形成减少体液的创面渗出。③结痂压迫控制结缔组织过快生长，减少了瘢痕形成。

3. 山东地区气候适中，气温干燥，经近一年的临床用药观察，浅Ⅱ°创面一般 2 天成痂，深Ⅱ°创面 3 天成痂，7 天自行脱痂愈合，临床应用，无一例创面发生感染。

4. 经济实用，不受环境限制，可以自制。采用瓶装，携带方便，在基层医院或家中也可治疗。

(来源：腐植酸，1997，1: 23)

黄芪和黄腐酸钠调节免疫功能的对照研究

张雨华

朱新生 唐慧慧

(江苏省常熟市中医院 常熟 215500) (海军总医院 北京 100037)

杨连菊

梁柳林

杨祥菊

(北京安定医院) (北京冶金医院) (河南医科大学)

一、黄芪样品(注射液)的制备

取山西产黄芪 1000g 加水没过药面,煎煮三次,每次一小时,用滤纸过滤,合并滤液,浓缩到每毫升滤液相当于原生药 2g,冷藏 12 小时,用 G4 垂熔漏斗过滤,滤液调 pH = 7.0~7.8 之间,再冷藏 12 小时后过滤,滤液中分别加入苯甲醇 10ml,吐温-80 10ml,搅匀后用直径 0.6 μ m 的微孔滤膜过滤分装到安瓿中消毒、灭菌、备用。

二、黄腐酸钠样品(注射液)的制备

用河南省巩义制药厂生产的黄腐酸钠口服液为原料,通过冷藏和直径 0.6 μ m 的微孔滤膜过滤分装到安瓿中消毒、灭菌、备用。

三、黄芪和黄腐酸钠样品中主要有效成份的鉴别

1、黄芪甙类的鉴别试验

对黄芪样品进行薄层色谱分析,得到黄芪甲甙等 6 个紫色斑点,互不干扰,此结果与报道的基本一致。其中黄芪甙在甲醇中为一黄色针状结晶,熔点 163~165 $^{\circ}$ C,黄芪甲甙没有测到稳定的熔点,但是黄芪甲甙可以作为制剂的质量控制标准用以定性、定量。

2、多糖类的含量测定试验

对黄芪多糖测定用酚-硫酸法。原理是以计算葡萄糖来计算并控制其含量,同时也用蒽酮-硫酸法测定与其结果对照,以保证定量测定的准确性。

3、黄腐酸钠测定

按照河南省卫生厅规定的标准进行。

四、黄芪和黄腐酸钠免疫功能调节作用的实验研究

1、临床药理实验研究

1.1 对肝炎的治疗:黄腐酸钠组采用一天三次,一次 20ml,一个月为一疗程。黄芪组一天三次,一次 20ml,一个月为一个疗程,同时选用芸芝肝泰为对照组,一个月后测定 100 例病人的 ATL 复常率、E 抗原(HBLSg)、乙肝病毒-DNA 转阴率发现:黄腐酸钠优于黄芪、黄芪优于芸芝肝泰。

1.2 抗肿瘤作用:黄芪多糖对 S₁₈₀、肝癌、胃癌等有明显的抑制作用,且与白芥素 II 有协同加强作用:黄腐酸钠能够明显提高肿瘤病人的多项免疫指标而改善病人症状。两者均能增强外周血淋巴细胞对 IL-2 依赖细胞的反应,对 TH 有明显的刺激作用。

1.3 黄芪对甲状腺患者的治疗药他巴唑有协同作用:可以明显提高他巴唑的治疗效果。作用原理主要是黄芪通过其免疫调节作用直接对患者 T 淋巴细胞亚群产生影响,而黄腐酸钠的协同作用不明显。

1.4 通过测定 Bun 尿蛋白,尿 NAG 酶及肾组织切片证明:黄芪在维护核苷酸代谢、环核苷酸变化、溶酶体膜的稳定性方面均能拮抗氨基甙类抗生素的耳神经毒性作用,而黄腐酸钠无此明显作用。

1.5 黄芪和黄腐酸钠对烧伤细胞免疫功能的作用:口服黄芪多糖,每次 250mg,一天四次,可明显提高淋巴细胞转化,IL-2 的产

生及 IL-2R 的表达的调节作用消失,加强 T 淋巴细胞的增殖。黄腐酸钠不仅口服有类似黄芪作用,同时将其直接涂在烧伤处,要减少疼痛,去腐生肌,同时使烧伤处不留疤痕。

1.6 对心血管疾病的作用:黄芪总甙通过抑制氧自由基的产生而缩小心肌梗塞面积,减轻心肌损伤,并通过增强 NK 细胞免疫活性,外周血液中的 IgG、IgA、IgM、C₃ 均恢复正常,还可以使 AMI 患者药后射血前期与左心室射血时间的比值显著下降,同时提高红细胞 SOD 活性,降低血浆过氧化脂质含量,在缓解症状、改善心电图、心阻抗图等客观指标上都显著高于黄腐酸钠,同时也高于心痛定、丹参对照组。

2、动物药理安全实验

黄芪和黄腐酸钠各做 4 组 × 2 种不同种属动物,每组 10 只,分别用 50、100、150 倍临床用药量和空白组小白鼠尾静脉注射,白兔耳静脉注射按临床量的 50、100、150 倍给药和空白注射 30 次。结果表明:50 倍组是安全的,100 倍组均出现动物行为反常、骚动不安后的精神不振,150 倍组里动物全部死亡,150 倍黄腐酸钠组死亡动物 3 只,其它动物停药两周后基本恢复正常,动物的死亡原因基本类似,病理切片均见到肠粘膜水肿,动物实验还通过生化测定证明黄芪和黄腐酸钠对哺乳动物的细胞损伤均有一定的防护作用,均能降低细胞脂质过氧化物的生成、升高细胞 SOD 活性、维持细胞的正常代谢。通过实验证明:黄芪和黄腐酸钠均对细胞代谢、对自由基反应、对大脑记忆和信息贮存,免疫系统的多项指标对照具有显著的抗衰老作用。黄芪和黄腐酸钠还具有反转免疫抑制剂环磷酰胺对免疫组织的免疫功能影响作用。

五、讨论

黄芪和黄腐酸钠均为免疫功能调节剂和

免疫功能增强剂。但黄芪的作用是以免疫功能增强为主,黄腐酸钠是以免疫功能调节为主。黄芪是传统中医药中一个有代表性的补气药,有系统的中医药理论指导,而黄腐酸钠是从老药中开发研究出来的最深入、最细致,是我国在医药事业上走在世界前列的代表性药物,他们在许多方面有着类似的生理活性。不同的是黄腐酸钠除了调节和增强人体免疫功能外,在消化道炎症、溃疡、出血,在促进微循环方面的作用,是黄芪制剂所没有的,对黄芪的有效成份和黄腐酸钠应进一步研究其药物动力学和临床药理学,阐明其体内吸收、分布、代谢、排泄的规律性。

参考文献

- 1、张凤翎、张德显,黄芪多糖的制备及治疗肝炎的研究,药物生物技术,1995; 212: 26-28
- 2、江德青、沈文梅,黄芪总黄酮对哺乳类细胞损伤的防护作用,中国中药杂志,1995; 20(4):240-242
- 3、周淑英、卢振初、王先,黄芪多糖抗肿瘤的实验研究,药物生物技术,1995; 2: 22-25
- 4、秦海林、赵天增,黄芪甲甙的薄层色谱分析,中国中药杂志,1995;20(4):226-227
- 5、张艳、梁化平,黄芪多糖对烧伤细胞免疫功能的作用,中国药理学通报,1995; 11(2):136-138
- 6、朱新生,黄腐酸钠的生产试制和临床应用,腐植酸,1990;43(4):46-51
- 7、张秀展、朱新生,黄腐酸钠口服液的质量标准,腐植酸;1991;47(4):52
- 8、刘忠、朱新生,一种多功能免疫调节剂的生产工艺,发明专利公报,1990;6(24):7

(来源:腐植酸,1997,1:21-22)

生化黄腐酸对人工感染兔球虫病的疗效观察

李佩国 李蕴玉 陈立凤 韩淑珍

(河北农业技术师范学院 昌黎 066600)

生化黄腐酸系采用生物化学方法生产的一种无公害的绿色生物活性物质,据资料介绍,生化黄腐酸具有促进畜禽生长,提高机体免疫力及防治多种疾病的功效^[1]。有试验初步表明生化黄腐酸添加剂对自然感染的兔球虫病也显示出较好的疗效。^[2]为了客观地评价生化黄腐酸的抗球虫效果,我们就生化黄腐酸对人工感染兔球虫病的疗效进行了观察,现将结果报告如下。

1. 材料与方法

1.1 试验药物

1.1.1 生化黄腐酸 以沸石粉为载体,加入适量液体黄腐酸(由河北农业技术师范学院生物技术研究中心提供),晒干后按含 200ppm 黄腐酸混入饲料内。

1.1.2 盐霉素 齐鲁饲料添加剂厂生产,按含盐霉素 50ppm 混入饲料内。

1.2 试验动物 大耳白兔,30~45 日龄,体重 600~800 克,购于当地自由市场。经免疫预防后,饲养于消毒的铁笼内。试验前 3 天对每只家兔收集粪便,镜检卵囊,要求每只兔每克粪便卵囊数在 1 万以下方可做为试验用兔。

1.3 试验用卵囊及培养 采自患球虫病兔的粪便,用饱和盐水漂浮法收集卵囊,加清水洗涤,以 3000r/min 离心 10min,弃上清液,取沉

淀物加 2.5%重铬酸钾溶液,摇匀倒入平皿内,液面高度约 1 厘米左右,置 28℃恒温培养箱内培养 3 天,形成孢子化卵囊后待用。

1.4 试验方法 将试兔随机分为四组,即未感染对照组、感染对照组、盐霉素组和黄腐酸组,每组 10 只,除未感染对照组外,其余各组每只均用导尿管经口插入胃内,按每 100 克体重灌服孢子化卵囊 5 万个,并加少量清水使之全部注入胃内,于次日将药物均匀地拌入饲料内,自由采食。

1.5 结果判定方法

1.5.1 球虫卵囊计数 从感染后第五天起隔日收集粪便,用麦氏计数法(Mimaster)计算出每克粪便中所含的卵囊数(O. P. G 值),得出卵囊变化情况。

1.5.2 增重情况 试验期间每隔五天称重一次,得出日平均增重变化情况。

1.5.3 临床症状和剖检病理变化 逐日观察和记录试兔的精神状况、食欲、及死亡情况。试验期间若有兔死亡,剖检观察其病理变化,同时刮取肠粘膜或病变部位涂片镜检卵囊,综合判断是否死于球虫病。感染 30 天后全部扑杀。按上述方法观察病变。

2 结果与分析

2.1 卵囊排出情况(见表 1)

组别	卵囊排出变化情况										O. P. G 值万/每克粪便				
	感 染 后 天 数														
	0	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	
未感染对照组	0.2	1.8	0.8	3.0	2.6	6.8	2.4	3.1	5.4	2.0	2.1	6.0	3.9	2.7	
感染对照组	0.2	54.5	97.6	154.8	280.0	488.0	395.0	254.7	110.1	75.2	88.8	27.5	8.5	2.3	
黄腐酸组	0.3	28.2	39.2	66.7	123.4	189.2	279.9	197.8	111.9	89.6	88.8	28.6	11.2	2.1	
盐霉素组	0.3	1.2	1.1	0.6	4.1	9.6	9.2	26.7	154.8	68.4	22.8	19.8	6.6	1.2	

未感染对照组卵囊排出一直较平稳, O. P. G 值平均为 3.1×10^4 。感染对照组随感染后天数的延长, O. P. G 值持续增加, 至 13 天达 4.88×10^6 , 而后下降, 逐渐趋于正常。和感染对照组比较, 盐霉素组 O. P. G 值极显著降低, 如高峰期卵囊数仅为 1.55×10^4 , 且排卵囊推迟到第 19 天出现。这表明盐霉素可抑制球虫卵囊的发育和繁殖, 从而使卵囊数排出减少。黄腐酸组 O. P. G 值自感染后前 5 天的 O. P. G 值与感染对照组无明显差异, 但高峰期排卵囊数显著降低。若与盐霉素组比较, 不仅排卵囊数高, 且高峰期出现的早, 维持时间长。由此可见, 黄腐酸对抑制球虫卵囊的排出有一定的作用, 但效

果缓慢, 建议应早期使用。

2.2 平均增重

由表 2 可见, 四个试验组中以感染对照组增重最低, 整个试验期的平均增重为 12.2 克, 和未感染对照组比较, 下降了 158.2%, 尤以感染后 6~15 日下降明显。盐霉素和生化黄腐酸组日增重分别为 23.3 和 17.8 克, 比感染对照组分别提高 91.0% 和 45.9%, 但仍显著低于未感染对照组。可见, 家兔感染球虫后, 体重显著降低。盐霉素和黄腐酸在一定程度上具有缓解因球虫感染引起的生长缓慢, 但黄腐酸促生长效果不如盐霉素明显。

表 2 日平均增重变化情况 单位: 克

组别	感 染 后 天 数						
	1~5	6~10	11~15	16~20	21~25	26~30	1~30
未感染对照组	32.0(10)	31.5(10)	29.5(10)	32.3(10)	31.3(10)	32.4(10)	31.5
感染对照组	26.1(8)	6.0(6)	-6.2(2)	11.5(2)	12.4(1)	20.1(1)	12.2
黄腐酸组	22.9(9)	12.2(8)	16.0(7)	18.7(6)	18.6(5)	19.0(5)	17.8
盐霉素组	25.2(10)	18.6(9)	18.5(8)	26.7(8)	22.3(8)	28.6(8)	23.3

注: 括号内的数字为称重时各组兔只数

2.3 临床表现和死亡情况

除未感染对照组外, 其余 3 组均自感染后第 3 天起表现为精神萎靡, 食欲减退, 被毛蓬乱, 体温下降, 腹部膨胀, 排出稀软无形的粪便, 并常带有脱落的肠粘膜, 陆续出现死亡。尤以感染对照组的症状最严重, 死亡率为 90%。其次为黄腐酸组, 死亡率为 50%, 盐霉素组症状较轻, 只有少数兔出现拉稀, 死亡率仅为 20%。自 23 天后, 各组不再出现死亡, 精神、食欲逐渐恢复正常, 其中盐霉素组恢复最快, 黄腐酸组次之。

2.4 病理变化

由感染后前 16 天死亡的兔剖检可见, 小肠壁充血、出血, 肠粘膜肿胀增厚, 呈灰白色, 肠内容物呈黄白色奶酪状, 镜检有大量卵囊。感染后 30 天将试兔全部剖杀观察, 感染对照组和黄腐酸组小肠仍有轻度充血, 肝脏有黄白色结节, 镜检可见球虫卵囊。而盐霉素组肠道和肝脏无明显肉眼病变。

3 讨论与小结

家兔感染球虫后, 机体免疫机能下降, 其

肠、肝胆上皮细胞遭到破坏, 使营养物质的吸收发生障碍, 又极易并发细菌的继发感染, 从而造成大批幼兔死亡及生产性能下降。盐霉素是目前应用较广的一种安全有效的抗球虫剂。本次试验结果表明, 盐霉素具有抑制球虫卵囊的排出, 缓解因球虫感染引起的体重下降和降低死亡的作用, 对球虫病有较好的疗效。但如 50ppm 时尚不能完全防止家兔的体重下降, 仍有患兔发生死亡。其原因可能长期使用产生抗药性之故。建议今后采用轮换或联合用药方案。生化黄腐酸是一种无公害的绿色活性物质, 内含黄腐酸、氨基酸、核酸、大量 B 族维生素、维生素 C、多种酶类及微量元素, 可提高机体免疫力, 促进新陈代谢, 减少多种疾病的发生。该试验表明, 生化黄腐酸对抑制球虫卵囊的排出, 缓解因球虫感染引起的体重下降和降低死亡率等方面有一定作用, 但效果远不如盐霉素理想。由此初步表明, 黄腐酸作为治疗药物是不可取的, 但作为饲料添加剂因其具有促生长、增强免疫力和防病等功效, 可长期使用。

参考文献(略)

(来源: 河北畜牧兽医, 1997, 2: 68-69)

锯茸止血中药方剂的研制

陈金山 金永春 孙 璉 (吉林农垦特产专科学校, 吉林省吉林市 132109)

孙大丹 李京城 韦旭斌 杨 臣 (解放军农牧大学兽医学院)

摘要 根据鹿茸的组织结构、生长规律和生理特点,选用白芨、炒蒲黄、紫珠、大黄炭、枯矾、血余炭、冰片等 7 味中药组成外用锯茸止血方剂。通过药物刺激性试验、抑菌试验、实验动物止血试验以及锯茸止血应用试验,结果表明,该锯茸止血中药方剂外用无刺激性;对大肠杆菌、绿脓杆菌、链球菌、金黄色葡萄球菌的抑制浓度分别为 $1:128$ $1:64$ $1:32$ $1:64$;与目前鹿场常用的锯茸止血药物白藓皮消炎粉、七厘散、腐植酸钠比较,在收取毛桃、二杠茸、三杈茸、怪角茸等不同茸形锯茸试验,止血时间缩短 $1/2 \sim 1/3$;锯茸创面感染少,愈合快,对再生茸产量没有明显影响 ($P > 0.05$)。

关键词 锯茸止血 中药方剂 梅花鹿

中图分类号 S853.7 S857.15

对茸鹿锯茸时,有时由于出血过多而导致鹿的机体抵抗力下降,甚至死亡,由此所造成的经济损失很大。本研究旨在研制一种止血快速,抗感染性强,并能促使锯茸创面早期愈合,对再生茸生长无任何不良影响,同时使用方便,价格便宜的新型锯茸止血中药方剂。

1 材料与方法

1.1 止血方剂的组成及加工 以止血、抗炎、生肌、镇痛为原则,选用白芨 30g,炒蒲黄 15g,紫珠 15g,大黄炭 10g,枯矾 15g,血余炭 10g,冰片 5g,按文献 [1] 方法炮制后,研末过 80 目筛,备用。

1.2 实验动物 选择健康的体重基本一致的小鼠、家兔作止血试验。选择不同年龄健康的梅花公鹿 700 头,在 1 岁鹿收取毛桃、2 岁鹿收取二杠茸、3~9 岁鹿收取三杈茸、10 岁以上鹿收取怪角茸时做锯茸止血试验。两种药物作对照时,要求左支和右支茸的形状、重量、围度相同。

1.3 药物刺激性试验 取止血方剂药粉 10g,放入 250mL 三角瓶中,加入 100mL 水浸泡 24h 后过滤,滤液用滤菌器滤过除菌,即成 100g/L 浓度的药物原液,测定 pH 值后,按文献 [2] 作药物

刺激性试验。同时设白藓皮消炎粉、七厘散、腐植酸钠对照。

1.4 抑菌试验 按文献 [3] 进行。将上述止血方剂药物原液稀释后,在试管中分别接种一定量的大肠杆菌、绿脓杆菌、链球菌、金黄色葡萄球菌的菌液,混匀后于 35°C 恒温箱中培养 18h,判定其结果。

1.5 实验动物止血试验 以白藓皮消炎粉作对照。止血标准以切口(或创面)没有射血或渗血现象出现,或渗出微量即凝固且不再重新渗血。

1.5.1 小鼠断尾止血 于尾中部用组织剪切断之,敷上药物,用秒表记录出血时间。

1.5.2 兔耳背动脉全切断止血 用手术刀横断耳背大血管,当血液流出后迅速上药,稍加压迫 2~3s 后,测定止血时间。

1.5.3 兔股动脉全切断止血 用 2% 戊巴比妥钠水溶液耳静脉注射,麻醉后,仰卧固定在手术台上,于股内侧切开皮肤,充分暴露股动脉和静脉,将其一刀全切断,鲜血喷出时,迅速将已准备好的药品直接敷在切口上,按压约 5s 后,测定止血时间。

1.6 锯茸止血应用试验 将止血药粉均匀地摊在无菌塑料布或纸(边长约为 12cm 的正方形敷料)上,厚度约 2mm。锯茸后,立即将药粉扣压在出血的创面上稍用力碾压,再压迫约 5s 后,将塑

本文收到日期: 1995-11-14

©1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

料布撤去(用纸时可不取下),测定止血时间(以创面无血流,无血液渗出为准),并观察用药后锯茸创面形态变化及愈合情况,测定用药后再生茸产量。设白藓皮消炎粉、七厘散、腐植酸钠对照。

2 结果

2.1 药物刺激性试验 止血方剂和七厘散无刺激性,白藓皮消炎粉刺激性较强。见表1。

表1 药物刺激性试验结果

止血药	pH值		兔眼 结膜	兔股四头肌		小鼠股 四头肌	小鼠 脚掌
	酸度 计法	试纸 法		左侧	右侧		
止血方剂	5.0	4.5	-	-	-	-	-
七厘散	5.5	6.0	-	-	-	-	-
白藓皮粉	6.2	4.5	±	+	++	++	++
腐植酸钠	6.9	6.5	-	-	±	+	+

2.2 抑菌试验 止血方剂对大肠杆菌的抑菌浓度为1:128,对绿脓杆菌和金黄色葡萄球菌均为1:64,对链球菌为1:32。

2.3 实验动物止血试验 结果见表2。止血方剂对小鼠和兔的平均止血时间均比对照组短($P < 0.01$)。

表2 药物对实验动物止血时间($\bar{x} \pm s$)

止血药	小鼠断尾 ($n=6$)	兔耳背动脉切断 ($n=6$)	兔股动脉切断 ($n=6$)
止血方剂	3.5 ± 0.7	5.5 ± 0.9	9.0 ± 0.7
白藓皮粉	8.0 ± 0.7	13.3 ± 1.1	18.3 ± 1.1

2.4 锯茸止血应用试验

2.4.1 止血时间 见表3。对同一茸形来说,止血方剂平均止血时间最短,七厘散的最长,经统计学分析,同一组别4种药物止血时间差异非常显著($P < 0.01$)。对于毛桃组,止血方剂和腐植酸钠、白藓皮消炎粉和腐植酸钠间无明显差异($P > 0.05$),其他组间比较相差都极显著($P < 0.01$);对于二杠组,止血方剂和白藓皮消炎粉间无明显差异($P > 0.05$),白藓皮消炎粉和腐植酸钠间相差显著($P < 0.05$),其他组间相互比较相差极显著($P < 0.01$);对于三杈组,止血方剂和白藓皮消炎粉间相差显著($P < 0.05$),白藓皮消炎粉和腐植酸钠间无明显差异($P > 0.05$),其他组间比较相差都极显著($P < 0.01$);对于怪角组,止血方剂和白藓皮消炎粉相差显著($P < 0.05$),其他组之间相互比较相差都极显著($P < 0.01$)。

(1)锯茸止血时间与茸重量的关系 经60对(每个年龄组选15对)数据的统计分析, $r=0.94$,说明止血时间与茸重量之间存在着非常显著的相关关系($P < 0.01$)。对不同茸形来说,各组茸重量与止血方剂止血时间之间均有显著的相关关系($P < 0.05$),说明茸越重,出血时间就越长。

(2)止血时间与茸围度的关系 经60对数据的统计学分析, $r=0.83$,说明止血时间与茸围之间存在着非常显著的相关关系($P < 0.01$)。对于毛桃组和二杠组,止血方剂止血时间与茸围之间有极显著的相关关系($P < 0.01$);对于三杈组,止血时间与茸围之间有显著的相关关系($P < 0.05$);而对于怪角组,止血时间与茸围之间没有显著的相关关系($P > 0.05$)。

表3 药物对不同茸形的止血时间($\bar{x} \pm s$)

止血药	毛桃	二杠	三杈	怪角
止血方剂	13.2 ± 1.1	23.5 ± 2.1	267.2 ± 31.5	410.6 ± 8.2
白藓皮粉	17.2 ± 1.2	24.9 ± 3.3	304.1 ± 23.4	443.1 ± 32.5
七厘散	24.7 ± 2.9	59.4 ± 2.3	855.0 ± 18.4	895.0 ± 22.4
腐植酸钠	15.2 ± 0.7	28.7 ± 1.1	332.2 ± 8.1	497.5 ± 30.3

* 毛桃组 $n=10$,茸重 26.2 ± 1.3 g,茸围为 11.7 ± 1.0 cm;二杠组 $n=10$,茸重 227.5 ± 21.5 g,茸围 13.3 ± 0.7 cm;三杈组 $n=16$,茸重 2241.3 ± 66.7 g,茸围 21.2 ± 1.0 cm;怪角组 $n=8$,茸重 2331.3 ± 282.9 g,茸围 20.3 ± 0.6 cm(下表同)。

发生感染,感染率为 15%;用腐植酸钠的 200 头鹿中有 55 例创面发生感染,感染率为 27.5%。经 χ^2 检验,止血方剂、白藓皮消炎粉、腐植酸钠的抗感染率间相差极显著 ($P < 0.01$),见表 4。

2.4.3 对再生茸的影响 同一茸形组的 4 种药物对再生茸产量均无明显的影响 ($P > 0.05$),即同组间交叉比较均无显著的差异 ($P > 0.05$),见表 5。

表 4 药物对不同茸形的创面愈合时间 ($\bar{x} \pm s$) d

止血药	毛桃	二杠	三杈	怪角
止血方剂	15.6±0.5	17.0±0.5	19.1±0.7	20.9±0.7
白藓皮粉	17.1±0.8	17.2±0.4	20.6±1.0	21.6±0.8
七厘散	18.3±0.5	18.8±0.4	22.7±0.7	24.9±1.0
腐植酸钠	20.9±1.0	22.8±0.9	24.3±0.8	25.1±0.8

表 5 药物对不同茸形再生茸重量的影响 ($\bar{x} \pm s$) g

止血药	毛桃	二杠	三杈	怪角
止血方剂	75.2±3.0	125.5±10.1	354.4±15.1	353.7±21.3
白藓皮粉	75.0±3.3	123.8±7.2	362.4±17.4	354.9±15.9
七厘散	74.6±3.2	124.0±8.2	373.8±21.7	363.1±26.4
腐植酸钠	72.3±3.5	125.9±9.6	365.9±20.6	350.8±20.4

3 讨论

3.1 锯茸时出血的特点 对白尾鹿、驼鹿、驯鹿、赤鹿、梅花鹿二杠茸组织结构的研究^[4,5,7],其横断面从外向内可分为皮肤层、间质层和髓质层,各层间均分布着大量的血管;鹿茸的静脉没有瓣膜,锯茸时流出的血液是混合的动脉血和静脉血。由于茸形、茸重量、茸围的不同,其出血特点和出血量也不一样。一般在收取毛桃时,呈渗出状出血;收取二杠茸时,呈线状射出;收取三杈茸和怪角茸时,呈喷射状出血,并且有节律地搏动。出血量随着鹿茸的生长,由于茸皮下血管和髓质内血管粗大而增多,因此产茸量越高,出血就越多,随着茸围的不断增大,出血也会越来越多,但是当茸围为 (20.3±0.6) cm 的怪角茸,却不存在这种明显的相关关系。这可能是由于随着鹿年龄的不断增长,机体内体液量相对减少以及钙化程度的增高,茸皮下的血管受到压迫的结果。同一茸形不同年龄的鹿,因茸重、茸围的不同,出血亦有差别。在进行锯茸止血时,必须注意上述特点。

3.2 锯茸止血方法和止血药的选择 根据鹿茸的生长规律、生理特点、组织结构及锯茸时出血特

点,选用的止血方法除能快速激活外源性凝血过程外,必须能够迅速控制血管出血,且刺激性小,抗感染性强,能促使创面早期愈合,不影响再生茸的生长,操作又方便,所以选择药物止血的方法较为理想。因为根据鹿茸组织结构特点,不能采用钳夹、结扎血管断端及普通敷料压迫方法进行止血。本试验选用的止血方剂,基本达到了上述要求。组方中的白芨含有白芨胶质和淀粉等。白芨胶质能使血细胞凝集及显著缩短凝血酶无活化的时间,使凝血时间缩短,减少出血,并能促进创面肉芽生长和愈合;而淀粉遇到血液后变得粘稠,可起到机械性阻塞血管断端的作用。蒲黄中含有甾醇类,能使局部血小板数增加,明显缩短凝血时间,炒后具有较强的收敛和吸附作用。枯矾主要成分是硫酸钾铝,它能使血液中的蛋白凝固,也具有较强的吸湿能力和抑菌作用,冰片中含有消旋龙脑,具有清热止痛,抑菌消炎的功效^[6]。

选择剂型时,认为散剂比其他剂型优越。散剂容易加工炮制,有利于长期保存,使用时可根据创面大小和血流缓急情况而确定用量。

在组方过程中,除了考虑药效、剂型外,也考虑了药的成本,尽量选择药源较广泛且价格便宜的药物,以便今后能得到推广和应用。

3.3 止血机理探讨 锯茸时,由于血管被横断,髓质内的血管还可能发生纵断。这不同于一般的血管损伤,血流较急,因此止血时除考虑一般的止血机制外,更重要的是机械性止血作用。这就要求所用药物具有较强的吸湿能力和一定的粘稠性。吸湿能力越强,粘稠性越大,止血效果就越好。但值得注意的是,不能只考虑药物的粘稠性而忽视容易消散吸收的问题,否则就会导致上药后在创面上形成硬痂,不利于创面的愈合。

3.4 锯茸止血应用 经观察,上药的方法和用药量与出血时间有着密切关系。上药时需要用一定的力度进行碾压,是为了使药物能充分地阻塞血管断端,并可使药物充分吸湿变得粘稠,既加强了机械性阻塞血管的作用,又为激活凝血过程创造条件,从而达到止血的效果,否则再好的药敷上后也会被血流冲掉而起不到止血的效果。而碾压的力度和时间可随着茸重、茸围的增加而适当增大和延长,最好是血液将创面上的药全部浸湿时为止,以充分发挥药物的作用,药量的多少应根据创面大小、血液缓急而决定。

本研究只做了一年生茸期中有关方面的试

验,使用研制的止血方剂能否影响到下一年生茸期中的角盘脱落以及鹿茸的生长,尚有待于进一步研究。

参 考 文 献

- 1 徐楚江主编. 中药炮制学. 上海: 上海科学技术出版社, 1987. 63~ 131
- 2 施新猷主编. 医学动物实验方法. 北京: 人民卫生出版社, 1986. 217~ 218
- 3 李影林主编. 临床医学检验手册. 长春: 吉林科技出版社, 1987. 607~ 610
- 4 赵殿陞主编. 养鹿学. 北京: 中国林业出版社, 1990. 191~ 207
- 5 李春义, 赵世臻, 王文英. 鹿茸. 北京: 中国林业出版社, 1990. 191~ 207
- 6 全国中草药汇编组. 全国中草药汇编. 北京: 人民卫生出版社, 1992
- 7 Bemks W J. Histological and ultructural aspects of cervihe antler development. Anat Res, 1973, 175: 487

A Chinese Medicine Prescription for Hemostat on Incising Antler

Chen Jinshan Jin Yongchun Sun Lian (College of Jilin Special Agricultural Production, Jilin city, Jilin 132109)

Sun Dadan Li Jingcheng Wei Xubin Yang Chen (Veterinary College, University of Agriculture and Animal Sciences)

Abstract A prescription of external using for hemostat on incising antler was made of 7 kinds of chinese medicine rhubarb, chinese redbud, hyacinth bletilla, borneol, parch cat-tail pollen, dried alum, carbonized hair. The results showed that the formula had no irritation as used externally; bacteriostatic concentrations which against *E. coli*, *P. yocyaneous bacillus*, *streptoococcus* and *staphylococcus aureus* were 1: 128, 1: 64, 1: 32 and 1: 64, respectively. As compared with the other hemostats, the prescription could be applied on incising antler in different periods, primary antler, two branches antler, three branches antler and abnormal antler and revealed a variety of advantages such as the shorter hemostatic time, the less infection and the better healing. There was not significant effect on the production of regenerative antler.

Key words hemostasis; incising antler; chinese medicine prescription; sika deer

(来源: 中国兽医学报, 1997, 2: 196-199)

黄腐酸钠与抗-HBI RNA 联合治疗慢性乙型肝炎疗效观察

田筱玲¹ 单若明²

1 首都医科大学附属北京天坛医院消化内科 (100050) 2 首都医科大学临床检测中心

提要 目的: 观察联合用药治疗慢性乙型肝炎的疗效。方法: 将 HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 均为阳性, 谷丙转氨酶 (ALT) 间断或反复增高的 70 例慢性乙肝病人, 随机分成两组门诊治疗。治疗组采用黄腐酸钠 (Sodium Fuliate, 简称 SF), 与肌注抗乙肝免疫核糖核酸 2mg/qod 治疗; 对照组仅肌注抗乙肝免疫核糖核酸 2mg/qod, 均连续用 3 个月。治疗结束时及结束后 3 个月复查乙肝病毒指标及 ALT。结果: 治疗组与对照组 HBeAg、HBV-DNA 阴转率分别为 52.5%、47.5% 及 26.6%、23.4% ($P < 0.05$)。SF 与抗乙肝免疫核糖核酸联合组治疗慢性乙肝, 近期疗效优于单用抗乙肝免疫核糖核酸组。结论: 黄腐酸钠与抗 HBI RNA 联合用药可进一步调节患者免疫功能, 抑制 HBV 复制, 提高细胞生物活性等。

关键词 慢性乙型肝炎 黄腐酸钠 抗乙肝免疫核糖核酸

Effect of Anti Hepatitis B Immune RNA and Sodium Fuliate on Chronic Hepatitis B

Tian Xiaoling, Shan Ruoming

Dept of Gastroenterology, Beijing Tiantan Hospital,

Capital University of Medical Sciences (100050)

Abstract Aim: To investigate the therapeutic effect of sodium fuliate in combination with anti hepatitis B immune RNA on chronic hepatitis B. Method: 70 patients of chronic hepatitis B with serum positive HBsAg, HBeAg and HBV-DNA, and abnormal ALT were randomly selected into two groups. One group received sodium fuliate (SF) in combination with anti Hepatitis B-I-RNA 2mg im for 3 months, another group received anti-I-RNA 2mg im 90d alone. Result: The seroconversion rate of HBeAg, HBV-DNA in two group were 52.5%, 47.5% and 26.6%, 23.4%, respectively ($P < 0.05$). Total effective rates of two groups were 52.5% and 26.7%, respectively. Conclusion: The short term effect of SF with anti-I-RNA on chronic hepatitis is superior to the anti Hepatitis B-I-RNA alone.

Key words Chronic Hepatitis B Anti-Hepatitis B Immune Ribonucleic Acid (RNA) Sodium Fuliate (SF)

对于慢性乙型肝炎的治疗, 目前认为抗病毒和调节免疫功能是重要环节。但其常用药物阿糖腺苷、阿昔洛韦、干扰素等疗效尚不满意, 故笔者试用黄腐酸钠口服液与肌注

抗乙肝免疫核糖核酸联合治疗慢性乙肝, 果如下。

1 材料和方法

1.1 病例选择 根据 1995 年全国传染病学会

制订的病毒性肝炎防治方案试行标准选择慢性乙型肝炎共70例。全部入选病例均为我院消化内科及肝炎门诊病人。男46例，女24例，年龄16~70岁，病程6个月~12年。

1.2 分组情况 70例病人随机分成两组。治疗组(SF加抗乙肝免疫核糖核酸组)40例(男28例，女12例)，平均年龄40.7岁，血清ALT正常者6例，ALT增高1倍者34例；血清乙肝标志物HBsAg、HBeAg、HBV-DNA均为阳性，占100%；其中17例合并抗HBcIgM阳性(占42.5%)。对照组(抗乙肝免疫核糖核酸组)30例(男18例，女12例)，平均年龄36.6岁，血清ALT正常者6例，ALT增高1倍者24例；血清乙肝标志物HBsAg、HBeAg、HBV-DNA均为阳性，占100%；其中有12例为抗HBcIgM阳性(占40%)。治疗前两组患者性别、年龄、病程、病型、肝功能及乙肝标志物等方面皆有可比性($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 治疗组采用河南巩义市制药厂生产的黄腐酸钠口服液10ml/tid并肌注抗乙肝免疫核糖核酸2mg/qod，连续3个月。对照组口服复方益肝灵2片/tid，并肌注抗乙肝免疫核糖核酸qod，连续3

个月。

1.4 观察指标 治疗前后详细记载两组临床症状、体征；检查肝功能(ALT、A/G)及血、尿、便常规；同时对比血清乙肝标志物HBsAg、HBeAg、HBV-DNA(PCR法)及抗HBcIgM(ELISA法)变化情况。疗程结束后3个月复查上述生化指标及血、尿、便常规。

1.5 疗效判断标准

显效：血清HBeAg、HBV-DNA均转阴，ALT恢复正常。

有效：血清HBeAg、HBsAg或HBV-DNA、抗HBcIgM中一项转阴，ALT基本恢复正常。

无效：血清HBsAg、HBeAg、HBV-DNA、抗HBcIgM均未转阴，ALT居高不下。

2 治疗结果

2.1 临床症状、体征和肝功能指标的变化 见表1。

2.2 乙肝病毒指标的变化 见表2。

表1 治疗前后两组症状体征及肝功能变化情况

		纳差	乏力	溏便	腹胀	肝大	肝痛	ALT增高	A/G异常
治疗组 (40例)	治疗前	31	32	18	28	26	30	31	23
	治疗后	8	10	5	10	14	9	11	10
	好转率(%)	74	70	70	70	53.8	70	64.6	56.5
对照组 (30例)	治疗前	25	25	11	26	23	21	20	15
	治疗后	12	11	6	11	14	12	11	8
	好转率(%)	52	56	45	57.5	39.1	43	45	46.6

表2 治疗前后乙肝病毒指标变化情况

	疗程结束时(3个月)					追踪观察达6个月时				
	治疗组 n=40		对照组 n=30		P 值	治疗组 n=40		对照组 n=30		P 值
	N	%	N	%		N	%	N	%	
HBsAg 阴转	13	32.5	5	16.6	<0.05	13	27.5	5	16.6	<0.05
HBeAg 阴转	21	52.5	8	26.6	<0.05	21	52.5	8	26.6	<0.05
HBV-DNA 阴转	18	45	7	23.4	<0.05	19	47.5	7	23.4	<0.05
抗HBcIgM 阴转	11/17	64.7	3/12	25	<0.05	8/17	47.1	3/12	25	<0.05

2.3 综合疗效 根据上述资料判断疗效结果见表3。

表3示：治疗组总有效率为52.5%，而对

照组为26.7%，治疗组疗效明显优于对照组($P<0.05$)。

2.4 不良反应 治疗组中有4例因口服黄腐

酸钠液而出现便秘,有3例偶见恶心、腹胀、头晕,均经对症治疗后缓解,未发现其它不良反应。

表3 综合疗效

	治疗组 (40例)		对照组 (30例)		P 值
	n	%	n	%	
显效	18	45	7	23.4	<0.05
有效	3	7.5	1	3.3	<0.05
无效	18	45	22	73.3	<0.05
有效例数及总有效率	21	52.5	8	26.7	<0.05

3 讨论

3.1 治疗乙肝应从多个环节着手,基本环节是抗病毒、调节免疫功能、改善肝功能和抗肝纤维化^[1]。由于抗病毒药物的疗效有赖于各种免疫细胞和免疫活性因子相互配合,故同时应用不同的抗病毒药物或将抗病毒药物与免疫调节剂联合应用,可增强其疗效^[2]。

3.2 抗乙肝免疫核糖核酸是从经乙肝疫苗致敏的动物淋巴细胞、淋巴组织中提取的核糖核酸,国内外研究证实^[3],在应用其治疗慢性乙型肝炎过程中,细胞免疫指标(包括淋巴细胞转化试验,E玫瑰花环试验)等均有所上升。此药是免疫信息的载体,可以指导抗体的形成;同时,还可诱发白细胞产生干扰素,从而起到抗乙肝病毒复制,促进肝细胞合成蛋白质,改善病情预后和恢复肝功能等作用^[4]。但是,单独使用此药治疗慢性乙型肝炎临床疗效尚不满意。

3.3 黄腐酸钠是以多元芳香羧酸为主要结构的化合物组成的。经多年临床试验及观察证明:此药能抗炎、抗病毒,扩张微动静脉及毛细血管,从而起活血化瘀作用^[5];且有止血,调节免疫功能,对内分泌及酶系统也有调节作用;在某种程度上它的功能类似中药,表现为一种双向调节作用。故能提高细胞生

物活性,发挥去腐生肌等功效^[6]。临床研究表明,此药能通过激活或双向调节细胞水平cAMP和cGMP含量,使之平衡以维持细胞正常代谢,达到阴阳平衡^[7]。

治疗组在采用抗乙肝免疫核糖核酸抑制乙肝病毒复制基础上,合用黄腐酸钠,可进一步调节乙肝病人机体免疫功能,抑制乙肝病毒复制,提高细胞生物活性,故有较好的保肝、促使肝细胞再生等综合治疗乙肝的作用。

3.4 治疗组于疗程结束后3个月,随访HBV DNA阴转率为47.5%,HBeAg阴转率为52.5%,且19例HBeAg未转阴者,其中HBeAg滴度均有所下降;对照组的阴转率分别为26.6%及23.4%,两者之间有明显的差异($P<0.05$)。这说明黄腐酸钠与抗乙肝免疫核糖核酸联合治疗慢性乙型肝炎,具有中西药联合治疗此病优点;这两种药合用价格便宜,每日药价仅为一支干扰素的1/30;黄腐酸钠在我国药源丰富,口服液使用方便,便于患者接受;除极少数病人有恶心、腹胀、便秘等症状外,无其它明显不良反应等。其远期疗效,有待于进一步随访观察。

参考文献

1. 王宝恩,姚光弼,殷蔚英,等.肝脏病学新进展——基础与临床.北京科技出版社,1996:53
2. 毛青.乙型肝炎病毒携带者治疗方案的选择及评价.临床肝胆病学杂志,1994,10:8
3. 黄芬,乔光彦.免疫核糖核酸在肝病中的应用.实用内科杂志,1992,12(9):445
4. 尹洪波,姜琦.抗乙肝免疫核糖核酸联合单磷酸阿糖腺苷治疗慢性乙型肝炎临床观察.中国实用内科杂志,1996,16(3):170
5. 袁申元,朱良湘,倪惠兰,等.黄腐酸钠对微循环作用的研究.江西腐植酸,1985,(3):28
6. 陈祥银,严仪昭,袁申元,等.黄腐酸钠对交叉抗原致胸膜炎作用的实验研究.生理科学,1988,8(1):42
7. 关德华.黄腐酸钠对婴儿肝炎综合征的治疗研究.中级医刊,1994,(2):2

(收稿日期:1997 3-13 编辑:姚昌俊)

(来源:中西医结合肝病杂志,1997,2:65-67)

黄腐酸治疗流行性腮腺炎的临床观察

陈川云 朱建芳

(新疆哈密市人民医院 哈密 839000)

李时珍在《本草纲目》中记载的乌金石,其中药用的有效成份,据认为是现在广泛应用于农业和医药上的黄腐酸(Humic acid)及其钠盐,经中国科学院化学研究所测定的结构表征,含碳 55.23%,氢 2.32%,氮 0.75%,氧 38.35%,各种官能团的含量为羧基、酚羟基、醇羟基、甲氧基、醚基各为 7.96、1.43、0.11、0.04、2.4meq/g。新疆黄腐植酸科技开发总公司所属哈密黄腐酸厂生产的黄腐酸纯度高,分子量小于 400。

大部分中草药中药用有效成份是生物碱类物质,但也有生物酸类物质如阿胶、硼酸等。黄腐酸(Humic acid)具有生理活性的物质是生物酸,然而也包括游离氨基酸。生物酸类物质的开发,为部分生物酸类中药的应用提供了科学的依据。

急性流行性腮腺炎多为病毒引起,常流行于春秋季节,发病如感冒状,发烧、流鼻涕,以耳垂为中心弥漫性肿胀,疼痛,重病者张口、吞咽困难,病程为 7-10 天。笔者用黄腐酸制剂外涂和口服,对于减轻症状,缩短病程均取得了明显的疗效,现报道如下。

一、一般资料

本组 9 例,均为门诊患者,其中男性 5 例,女性 4 例,年龄最大 13 岁,最小的 1 岁 8 个月。单侧腮腺肿胀为 2 例,双侧腮腺肿胀为 7 例,病程最长者 5 日腮腺肿胀消失,病程最短者 3 日。

二、治疗方法

腮腺局部涂黄腐酸钠糊剂,每日 3-4

次,口服 2%黄腐酸钠溶液,每日 3 次,每次约 10-30ml,发烧超过 39℃者加服复方阿斯匹林片。

三、治疗结果

一般在 5 日内腮腺的肿胀即可消退,在腮腺肿痛比较严重时,涂抹黄腐酸糊剂半小时后可达到止痛的效果。

四、典型病例

马×,男,6 岁,回族。就诊时发烧体温 40℃,双侧腮腺肿胀疼痛,患儿不能做转头运动,口腔内咽部充血,就诊时在双侧腮腺上涂抹黄腐酸钠糊剂,口服 2%黄腐酸钠溶液,1 小时后患者自觉全身不适好转,头部即可转动,患儿家长当时惊叹不已,患儿 3 日后腮腺肿胀消失,无全身发烧,病愈。

五、讨论

黄腐酸制剂对于病毒引起的流行性腮腺炎的治疗疗效是肯定的,它具有活血化瘀,消炎止痛的作用。它的治疗作用是提高了机体自身的免疫力,巨噬细胞的功能被激活,从而巨噬细胞的吞噬能力增强,这对于那些病毒引起的疾病,目前尚无疗效肯定的药品治疗,黄腐酸制剂不可不谓之一良药。

参考文献

1. 郑平等,黄腐酸类物质在农业与医药中的应用,北京,化学工业出版社
2. 朱新生、唐慧慧等,中药阿胶有效成份的实验研究,腐植酸,1996;3:16

(来源:腐植酸,1997,3:30)

腐植酸钠灌肠治疗腹泻 26 例报告

王衍山 石杜鹃 边德利 于忠学

(黑龙江中医药大学附属第一医院 哈尔滨 150040)

腹泻是临床比较常见的症状,可由多种因素引起,慢性腹泻的病人往往反复发作,病人感到十分痛苦,而临床又缺少有效治疗药物。1996 年以来,我们应用我校中药系中药研究所配制的 0.5% 黄腐植酸钠高压灭菌药液灌肠,治疗各种原因引起的急慢性腹泻 26 例,取得了满意的疗效。现报告如下:

一、临床资料

1. 一般资料

共治疗 26 例病人,均有腹泻,大便呈粘液状,或粘液血便,或水样便,并伴有腹痛、腹胀、腹压痛、肠鸣等自觉症状,经大便检验排除菌痢、肠结核、阿米巴痢疾。26 例中,男性 15 例,女性 11 例;年龄最大者 65 岁,最小者 17 岁;病程最长者 28 年,最短者 3 天,平均 6.5 年;腹泻原因:非特异性结肠炎 15 例,溃疡性结肠炎 5 例,消化不良性腹泻 4 例,胃肠型感冒 2 例。

2. 治疗方法与结果

患者治疗前停用一切中西药物,取 0.5% 黄腐植酸钠灭菌药液 40 毫升,加温开水至 100 毫升,行低压保留灌肠,灌完后嘱病人肘膝位数分钟,而后俯卧位 15-20 分钟,每日一次,10 次为一疗程。疗效判定标准:近期治愈,腹泻完全停止,腹痛、腹胀等自觉症状消失,大便检查正常,随访追踪观察 1-3 个月未见复发;有效,腹泻次数减少,自觉症状减轻,大便检查正常;无效,腹泻及自觉症状无明显好转。治疗结果:26 例病人中,近期治愈 17 例,占 65.4%;有效 8 例,占 30.8%;无效 1 例,占 3.8%。

二、讨论

腹泻是临床上比较常见的症状之一,在治疗上也较困难,特别是慢性腹泻、反复发作的病人,在治疗上尤为困难。本组病人,经用黄腐植酸钠灌肠治疗,收到了比较满意的疗效,26 例病人治疗观察,有效率达 96.2%,此疗法具有经济、简捷方便、易于掌握、疗程短、疗效好、治疗过程中病人无任何不适反应等优点,值得临床推广使用。但本组病人,由于追踪观察时间较短,其远期疗效尚不能完全确定,有待于今后在临床中,不断地扩大病例,进一步追踪观察,以确定其远期疗效。

腐植酸是一种含有各种不同活性的天然有机物,广泛存在于土壤和低级煤炭中,其结构复杂,是无定形的高分子化合物,在我国古代医籍中,就有这方面的记载,国外腐植酸的临床应用开始于五十年代,国外泥炭学会第六委员会即是研究、开发腐植酸临床应用的专门机构,我们国家为了加速腐植酸临床应用和开发研究工作,成立了“腐植酸医用专业委员会”,为我国腐植酸的临床应用和深入研究,奠定了基础。

据初步研究成果表明:黄腐植酸钠具有抗炎、抗菌、抗病毒、收敛、止血活血、调节免疫功能、影响内分泌、去腐生肌、抗过敏以及延缓肠推进时间等作用,关于其作用机理,目前仍在继续深入地研究之中。据各地报道和本组病例观察结果,效果是满意的,应用黄腐植酸钠治疗腹泻,不失为一种较好的方法,值得临床进一步推广应用。

(来源:腐植酸, 1997, 3: 31)

黄腐酸类物质在正常及病理条件下对动物血象的影响

何立千 薄 芯 李京霞 高天洲^{*}

(北京联合大学职业技术师范学院, 北京 100011)

[摘 要] 以矿源黄腐酸(MFA)或发酵法黄腐酸(BFA)在 25 mg/kg 体重剂量下连续 7 天灌饲 NIH 小鼠, 血常规检测结果与阴性对照组差异不大。而上述两种 FA 对化疗药物环磷酰胺造成的白细胞下降均表现出明显的拮抗作用($p < 0.05$ 或 0.01), 其作用强弱与 FA 来源和剂量相关。在用量相近时, BFA 对铅中毒导致的血红蛋白合成障碍有与临床上常用排铅药 EDTA- Na_2 -Ca 十分接近的缓解作用, 而化学所提供的 FA 则未表现出明显的缓解作用。

[关键词] 黄腐酸; 血常规检查; 环磷酰胺; 铅中毒; 血红蛋白合成障碍

[分类号] R 973

近十几年来黄腐酸(FA)不仅做为抗旱剂及农药、化肥和饲料的添加剂大量用于农、牧业, 且做为一种疗效较好的药物广泛用于临床, 并做为缓释剂等用于药品、化妆品和食品行业。FA 日益广泛的使用带来的一个突出问题是 FA 类物质正通过各种途径进入人体, 而且大多数是在人们毫无觉察的情况下随饮食等小量长期摄入的。因此, 从各个方面去弄清 FA 对人体健康的影响是十分必要的, 其中一个重要的侧面便是研究 FA 对血象的影响。

曾有一些工作者研究过腐植酸(HA)类物质对动物血象的影响^[1~3], 但针对 FA 的研究报告较少, 且看法不一^[2,3], 而对发酵法生产的 BFA 的有关研究则至今未见报道。而且, 以往的工作几乎都仅限于对动物在正常生理状态下的研究。本文则在研究了 MFA 和 BFA 对正常生理状态下的动物血象的影响的基础上, 进一步观察了 FA 对使用化疗药物环磷酰胺造成白细胞低下的动物以及铅中毒导致血红蛋白合成障碍的动物的血象的影响, 并对这些影响与 FA 来源和剂量间的关系做了初步的探讨。本课题受到北京市科委资助。

1 材料和方法

1.1 FA 试样

MFA 2%, 河南省巩义制药厂提供赠送; BFA 2%, 河北省深易 FA 有限公司赠送; 抗硬水高

^{*} 刘威、景朋、曹晓荣等同学参加了部分实验工作。

络合铅 FA 2%，中科院化学所赠送。

1.2 实验动物

NIH 小鼠，雌雄各半，体重 18 ~22 g，北京生物制品研究所动物房提供；SD 大鼠，雌雄各半，301 医院动物房提供。

1.3 主要试药

环磷酰胺注射液；醋酸铅(Pb(AC)₂·3H₂O)，使用前配制成 33.3 g/L 的溶液；依地酸二钠钙(EDTA—Na₂—Ca)注射液。

1.4 实验方法

- 1) 给药方法：除环磷酰胺采用腹腔注射外，各实验用药及对照用药均采用灌饲法。
- 2) 血样采集方法：一律采用尾静脉切口采血法，血样用肝素钠包被抗凝管收集。
- 3) 血细胞计数方法：采用常规显微镜下血球计数板和血涂片手工计数法，并与自动化血细胞计数仪计数方法进行了对比，结果一致性良好。
- 4) 血红蛋白测定方法：采用氰化血红蛋白法，标准品由卫生部临床检验中心提供。

2 实验和结果

2.1 不同来源 FA 对正常小鼠血象的影响

实验设阴性对照组、MFA 组及 BFA 组；每组小鼠 18 只，雌雄各半。MFA 和 BFA 均用蒸馏水配成 1.25 g/L 的溶液，每日一次，按 25 mg/kg 体重给药(0.4 mL)，阴性对照组则给生理盐水 0.4 mL；连续给药 7 d，第 8 日采血检测，实验结果如表 1。

表 1 不同来源 FA 对正常小鼠血象的影响

组 别	动物只数	红细胞数 (× 10 ¹² /L)	白细胞数 (× 10 ⁹ /L)	血红蛋白数 (× 10 g/L)
阴性对照	18	8.11±0.596	6.09±1.4444	17.4±1.29
BFA	18	7.75±0.400	5.50±2.229	17.0±1.17
MFA	18	7.85±0.642	5.72±2.009	17.4±1.55

经统计处理 BFA 组与阴性对照组间红细胞计数结果有显著差异($p<0.05$, $T=2.127$, $T_{0.05}$ 界值为 2.032)；其它各组间 $p>0.05$ ，均无显著差异，但仍可看到从平均值上两个实验组的白细胞数和 MFA 组的红细胞数均略低于对照组。不能完全排除 FA 类物质对血细胞数有一定的影响。

2.2 不同来源、不同剂量 FA 对环磷酰胺造成的白细胞数下降的拮抗作用

阴性对照组与上述实验共用，另设阳性对照组、BFA 高剂量组、BFA 低剂量组和 MFA 组，各组实验处理如表 2。实验持续 7 d，第 8 日采血检测，结果如表 3。

结果表明阳性组及各实验组白细胞数与阴性对照组相比，均有极显著下降($p<0.01$)；但使用 FA 的各组与阳性对照组相比细胞数均有显著或极显著差异，说明 FA 对环磷酰胺造成的白细胞下降有明显的拮抗作用，且拮抗作用强弱与 FA 来源及剂量有关。

表2 不同来源、不同剂量 FA 对环磷酰胺造成的白细胞下降的拮抗作用的实验处理

组 别	动物只数	腹腔注射 CP 剂量 (1 次/d)	灌饲情况 (1 次/d 于注射后 1 h)
阴性对照	18	0	生理盐水 0.4 mL
阳性对照	8	50 mg/kg 体重	生理盐水 0.4 mL
BFA 高剂量	10	50 mg/kg 体重	BFA 25 mg/kg 体重 *
BFA 低剂量	8	50 mg/kg 体重	BFA 15 mg/kg 体重 *
MFA	10	50 mg/kg 体重	MFA 25 mg/kg 体重 *

*注: 均配制成 0.4 mL 溶液

表3 不同来源、不同剂量 FA 对环磷酰胺造成的白细胞下降的拮抗作用

组 别	动物只数	白细胞数 ($\times 10^{-9}/L$)	显著性检验	
			与阴性对照组比	与阳性对照组比
阴性对照组	18	6.09 ± 1.444		$p < 0.01$
阳性对照组	8	1.66 ± 0.614	$p < 0.01$	
BFA 高剂量组	10	2.17 ± 0.231	$p < 0.01$	$p < 0.05$
BFA 低剂量组	8	2.66 ± 0.637	$p < 0.01$	$p < 0.01$
MFA	10	3.28 ± 0.382	$p < 0.01$	$p < 0.01$

2.3 不同来源 FA 对铅中毒导致的血红蛋白合成障碍的缓解作用

以 SD 大鼠为实验动物。实验设阴性对照组、阳性对照组、EDTA 组、化学所 FA 组和 BFA 组等 5 个组。除阴性对照组外, 其它各组每日按 125 mg/kg 体重灌饲 Pb (AC)₂ 溶液, 共 16 d。间隔 1 d 以后, 对给铅的动物每日一次分别按以下做治疗处理: 阳性对照组灌饲生理盐水 0.8 mL; EDTA 组腹腔注射 EDTA-Na₂-Ca (0.75%) 2 mL; 化学所 FA 组, 灌饲 2% 化学所 FA 溶液 0.8 mL; BFA 组灌饲 2% BFA 溶液 0.8 mL。治疗持续 14 d。在给铅前、给铅后和治疗后分别取血检测血红蛋白。结果如表 4 和附图。

表4 FA 等药物对铅中毒导致的血红蛋白(Hb)下降的缓解作用

组 别	动物只数	给铅后比给铅前 Hb 下降幅度 (%)	治疗后比给铅后 Hb 上升幅度 (%)	治疗后与给铅前 Hb 含量变化 (%) *
阴性对照	6	0.00	5.94	
阳性对照	8	7.43	8.33	5.34 ↓
EDTA	7	6.03	12.37	0.63 ↓
化学所 FA	8	8.29	9.21	5.45 ↓
BFA	7	7.19	13.00	0.98 ↓

*注: 此栏数值为以阴性对照组在喂养期间 Hb 的变化值(上升 5.94%)为参照, 扣除自然上升因素后, 各组 Hb 含量的变化百分数。

从表 4 可见, 给铅的各组动物平均血红蛋白含量均有较明显的下降, 下降幅度约为 6% ~ 8%。而经过给药治疗 14 d 后, 包括阴性对照组在内血红蛋白含量均有较明显的上升, 上升幅度约为 6% ~ 13%, 其中 BFA 组和 EDTA 组上升幅度最大。图形显示了血红蛋白给铅后下降和治疗后回升的情况。

Copyright © 2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3 讨论

1) 许多工作者曾就不同来源的 HA 和 FA 类物质对正常生理状态下动物血象的影响进行过研究。多数研究结果表明 HA 和 FA 对动物血象及造血功能等无明显影响^[1,2]。但也有研究报告用草炭(含 HA 和 FA)添加饲料喂猪,会导致猪骨髓细胞微核率和外周淋巴细胞染色体畸变率有所上升^[3]。

在我们的实验中可以看出尽管 FA 类物质对小鼠血象的影响总体上说无统

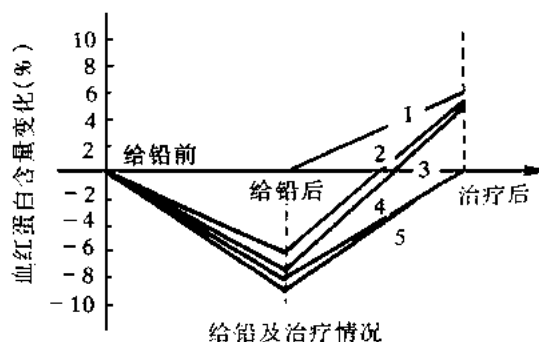
计学意义,但从具体数值上看,BFA 和 MFA 组红、白细胞的平均值均低于阴性对照组,无论如何这是不容忽视的。在以后的实验中作者将延长 FA 喂饲时间和加大 FA 用量,以便进一步观察其影响。并建议在较长期服用 FA 类药物或含 FA 的保健品时,应充分考虑到这方面的因素。

2) 虽然在我们所进行的 FA 对正常小鼠血象影响的实验中,BFA 组小鼠红细胞数与阴性对照组间有统计学意义,但从具体数值看两组平均值仅相差 0.36,且均在正常值范围之内,因此在没有进一步工作验证之前,似不宜做出 BFA 会导致正常小鼠红细胞明显下降的结论。

3) 在不同来源、不同剂量 FA 对环磷酰胺所造成的白细胞下降的拮抗作用的实验中,虽然 FA 不能完全阻止白细胞的下降,但三个实验组均表现出有显著或极显著的升白作用。这无疑是有实际意义的,因为环磷酰胺是临床上肿瘤治疗的常用药,而其破坏白细胞的副作用不仅大大限制了临床使用及药效的发挥,还有时造成病人死亡等严重后果。实验中 FA 类物质显示出升白作用,表明有可能被开发成为一种化疗过程中减缓白细胞下降,从而达到更好化疗效果的辅助药物。

4) 从表 3 中看出 BFA 低剂量组的效果与 MFA 组相似,BFA 高剂量组反而效果略差。这证实了许多作者关于 BFA 分子量比 MFA 更小,生物活性更高,以及在许多方面具有双向调节功能的看法。根据我们所了解的 BFA 及 MFA 制剂目前常用的浓度和服用剂量,实验中所用的 MFA 组用量大体为临床病人服用量(每公斤体重每天服用的 FA 纯品毫克数)的 2.5~5 倍;而 BFA 低剂量组 FA 用量已达临床病人用量的 30~60 倍。因此,推测如果进一步降低 BFA 用量或许会取得更好的拮抗效果。

5) 铅中毒所导致的血红蛋白合成障碍是铅中毒及其防治情况的一个重要指标^[4,5]。临床上一般使用 EDTA-Na₂-Ca 静脉注射来进行治疗。但 EDTA 对各种体内必需金属离子的广泛的螯合作用和静脉注射的方式,显然使这种疗法的适用性大大受限,尤其不适合于慢性血铅过高的防治。而 FA 对铅有较强的络合能力,特别是 BFA 在络合铅的同时带入它所含有多种有益人体的金属离子和微量元素。因此,我们将它用于铅中毒防治的实验,结果表明 BFA 确有几乎可以与 EDTA 相比的效果。而化学所提供的 FA 虽然在体外与铅有极好的络合能力,在动物实验中却未表现出促进排铅和缓解血红蛋白合成障碍的作用,其原因尚不明。



附图 不同组别给铅及治疗期间血红蛋白的变化

6) 据文献报道 HA 类物质虽有络合铅的能力, 在动物体内却反而增加铅的滞留^[6], 与我们的实验结果相反。我们分析认为这很可能是因为 HA 分子量较大, 且一旦与铅络合便生成不溶性的复合物, 反而导致铅在体内各脏器的沉积; 小分子 BFA 与一定量的铅络合后, 仍有良好的溶解度, 因此有可能促进铅的排出, 从而减弱其对血红蛋白合成的阻碍作用, 减小血红蛋白下降幅度, 并有利于血红蛋白含量的迅速回升。

7) 在铅中毒防治效果的实验中, 阴性对照组在正常喂养的后两周内, 血红蛋白含量平均升高了 5.94%, 初步认为可能是由于开始实验时大鼠月龄较小, 加之饲养条件的变更等因素造成的。为了更真实地反映各治疗药物对血红蛋白的回升作用, 用统计学方法对数据进行了相应处理, 以扣除非药物因素的影响。

8) 从图中可以看出阳性组化学所 FA 组自给铅停止后至治疗结束, 血红蛋白上升幅度几乎与阴性对照组相同, 即可认为基本无治疗作用; 而 BFA 组与 EDTA 组十分相似的结果, 都表现出远高于阴性对照组和阳性对照组血红蛋白的回升速度, 说明它们对铅中毒导致的血红蛋白合成障碍确有明显缓解作用, 治疗结束时, 这两组的血红蛋白均已恢复到接近于阴性对照组的水平。

9) 上述各实验结果表明 BFA 很有希望在化疗辅助用药和铅中毒防治方面发挥作用, 成为有关制品的一个重要组成成分。

参 考 文 献

- 1 朱新生, 吴醒身, 郭秀芳等. 动物使用腐植酸类制剂后的血常规测定. 江西腐植酸, 1992, (1): 48
- 2 吴鹤龄. 北京黄腐植酸对小鼠骨髓细胞微核率的影响. 北京大学学报(自然科学版), 1983, (5): 52~55
- 3 刘爱华, 刘瑞清, 林世英等. 草炭配料和草炭菌糠对猪的骨髓细胞微核率和外周淋巴细胞染色体畸变的影响. 江西腐植酸, 1986 (4): 28~30
- 4 吴执中. 职业病·金属中毒——铅及化合物. 北京: 人民卫生出版社, 1982. 104
- 5 李树林. 毒物的毒理及毒物分析·铅的毒理作用. 北京: 人民卫生出版社, 1989. 548
- 6 王又兰, 王文学, 陈寿芳等. 黄腐酸钠对大鼠体内铅镉砷铍铬镍促排作用探讨. 江西腐植酸, 1985, (2): 32~35

Effect of FA on the Animal Routine Blood Test Result Under the physiology and Pathalogy Conditions

He Liqian Bo Xin Li Jingxia Gao Tianzhou

(Normal College of Vocational and Technical Training of BUU, Beijing 100011)

[Abstract] NIH mice were tube fed with mineral fulvic acid (MFA) or fermented fulvic acid (BFA) in dose of 25 mg/kg·d for 7days. There is no obvious difference in the result of routine blood test between the mice group above and the control group. However, both FA show obvious antagonism ($p > 0.05$ or 0.01) on reducing leukocytes by cyclophosphamide (CP). The intensity of effect depends on the source and dosage of FA. Under the condition of similar dosages, BFA is very close to EDTA—Na₂—Ca on relaxing the synthesis obstruction of Hb led by lead poisoning. Contrarily, the FA from Chemical Institute does not show any effect.

[Key words] fulvic acid; routine blood test; cyclophosphamide; lead poisoning; Hb synthesis obstruction

(来源: 北京联合大学学报, 1997, 3: 5)