

肺原性心脏病患者用巩县黄腐酸钠

治疗前后免疫反应性的观察

蔡访勤 赵曼瑞

(河南医学院 河南省医学科学研究所)

据目前在临床上应用腐植酸治疗有效的疾病中观察到它具有明显的抗炎作用。但在试管内却未能证明它有抑菌作用。从细胞免疫检测的结果证明,腐植酸能提高癌患者和家兔的淋巴细胞转化率。^[1]这些现象提示腐植酸有可能是通过增强机体的免疫反应功能而发挥作用。肺心病患者长期处于缺氧状态和细胞代谢失常,因而淋巴系统的功能也受影响,造成免疫功能降低。因此,我们选择一组肺心病患者用黄腐酸钠进行治疗,并对其免疫反应性进行分析,现将结果报告如下。

材料和方法

观察对象:临床确诊为肺心病患者52例,年龄30~70岁,其中代偿期患者35例,为农村防治点农民,急发期患者17例,为住院治疗病例。此外由防治点选择无呼吸道感染的农民为正常对照组。

药物:治疗用的黄腐酸钠糖浆由巩县制药厂供给。黄腐酸钠含量为2%。每天三次,每次15C.C,每天剂量为0.9 g,连续服药50天。

细胞免疫指标检测:

1、植物血凝素(PHA)皮试:PHA为广东医药工业研究所出品,批号780708。每安瓿含量10毫克。将PHA稀释成100 $\mu\text{g}/\text{ml}$,于受试者前臂掌侧皮内注射0.1 ml,注射后24小时测量局部红斑直径,以mm为计量单位。

2、E玫瑰花和淋巴细胞转化试验:采取周围血用肝素抗凝,用密度梯度法分离淋巴细胞作E玫瑰花试验。淋转试验所用PHA与皮试所用者同一批号。所用培养基为上海东风771综合培养基,批号7803。按我们前一报告^[2]中所述方法进行操作。活性玫瑰花计数法是取0.05 ml淋巴细胞悬液,约含 10^7 细胞/ml,加等量0.25%绵羊红血球,低速离心5分钟,加戊二醛0.1 ml,然后染色计数。稳定性玫瑰花计数法是取0.05 ml细胞悬液加等量0.5%绵羊红血球,低速离心5分钟后,置37℃水浴中1小时,加戊二醛0.1 ml,

然后染色计数。

免疫球蛋白测定：待检血清用生理盐水作一定量稀释后滴入免疫板小孔内，每孔10 μ l，置水平湿盒中，于37℃孵育。IgG免疫板扩散24小时，IgA和IgM扩散48小时，观察结果。将待检标本的沉淀环直径对照标准曲线，查出检品中各该Ig的含量。计量单位为I μ /ml。

实验结果

（一）细胞免疫各项指标检测的结果：

1、不同病期肺心病患者的细胞免疫水平

对肺心病代偿期患者35例，急发期患者17例的检测结果见表1。①患者周血淋巴细胞与绵羊红细胞形成玫瑰花的百分率，在代偿期和急发期患者分别与正常对照组比较都没有明显差异。②患者的淋转率非常明显低于正常对照组，急发期又明显低于代偿期患者。③肺心病患者的PHA皮肤反应均值虽与正常对照没有统计学的明显差异，但52例患者中有8例低于正常对照的最小直径（6.5mm），其中2例对PHA无反应。

表1 肺心病患者与正常人的胞免疫反应

组 别	E玫瑰花细胞总数(%) $\bar{x} \pm SD$	淋转率(%) $\bar{x} \pm SD$	HPA皮肤反应(mm) $\bar{x} \pm SD$
代 偿 期	55.23 \pm 11.04 (53例)	52.45 \pm 15.39 (22例)	10.5 \pm 4.5 (32例)
急 发 期	53.71 \pm 12.44 (17例)	40.79 \pm 24.67 (17例)	9.9 \pm 4.5 (17例)
正 常 人	56.26 \pm 7.90 (17例)	69.10 \pm 6.85 (26例)	11.5 \pm 4.2 (16例)
代偿期：正常人	t = 0.34, P > 0.5	t = 5.88 P < 0.001	t = 0.75, P > 0.5
急发期：正常人	t = 0.71, P > 0.5	t = 5.83, P > 0.001	t = 1.09, P > 0.5
急发期：代偿期	t = 0.45, P > 0.5	t = 2.66, P > 0.05	t = 0.45, P > 0.5

2、肺心病患者治疗后细胞免疫水平变化：

35例代偿期肺心病患者用黄腐酸钠治疗后的检测结果列于表2，可见①患者的E玫瑰花形成细胞总数和活性玫瑰花形成率明显上升；稳定性玫瑰花形成率稍下降，但无统计学意义。②患者的淋转率和PHA皮肤反应性较治疗前明显上升。但是细胞免疫水平的变化与疗效之间的关系不显著。

表2 肺心病患者治疗后细胞免疫水平的变化

项 目	例数	治疗前($\bar{x} \pm SD$)	治疗后($\bar{x} \pm SD$)	服药前后 均值相差	t	P
E玫瑰花总数(%)	35	55.23±11.04	63.92±14.31	8.69	3.68	<0.01
活性玫瑰花(%)	35	31.91±10.61	36.42±7.40	4.51	2.30	<0.05
稳定性玫瑰花(%)	35	14.43±7.94	11.77±9.26	-2.66	1.21	>0.05
淋 转 率	22	52.45±15.39	63.89±12.80	11.42	2.24	<0.05
PHA皮试(mm)	32	10.5±4.5	13.92±7.3	3.42	2.42	<0.05

二、血清和唾液中免疫球蛋白测定

1、不同病期肺心病患者免疫球蛋白含量的测定： 对患者和正常人测定的结果列于表4：①代偿期肺心病患者血清IgG与正常对照组无明显差异，但血清IgA、IgM及唾液SIgA均明显高于正常对照组。②急发组患者血清IgG，IgA，IgM及唾液SIgA都非常明显地高于正常对照组。其次除血清IgM之外，其余三种免疫球蛋白含量又都明显地高于代偿组患者。

表3 肺心病患者与正常人免疫球蛋白含量测定

组 别	例数	血清 IgG	血清Ig A	血清Ig M	唾液 SIg A
偿期代	35	188.46±69.04	204.74±147.63	215.20±83.45	6.70±2.83
急发期	17	254.18±45.39	297.53±89.70	216.59±124.62	17.31±11.21
正常人	46	186.27±37.25	125.28±88.41	133.13±80.83	5.36±2.70
代偿期：正常人	t=0.18, p>0.5		t=3.01, p<0.01	t=4.46, P<0.001	t=2.0, P<0.05
急发期：正常人	t=6.05, P<0.001		t=6.84, P<0.001	t=3.12, P<0.005	t=5.86, P<0.001
急发期：代偿期	t=3.56, P<0.005		t=2.38, P<0.05	t=0.15, p>0.5	t=5.39, P<0.001

注：表内数字为 $\bar{x} \pm SD$ (Iu/ml)

2、用黄腐酸钠治疗后免疫球蛋白含量的变化： 治疗后各种免疫球蛋白含量变化见表4。可见服药后血清IgG和唾液SIgA含量的均值稍有增长，而血清IgA和

IgM含量稍下降,但均无统计学的明显差异。其次,免疫球蛋白含量变化与疗效之间未能看出有规律性的联系。

表4 黄腐酸钠治疗后各种免疫球蛋白含量测定

项 目	例数	治疗前 ($\bar{x} \pm SE$)	治疗后 ($\bar{x} \pm SE$)	服药前后均值相差 ($\bar{x} \pm SE$)	t 值
血清IgG	35	188.46 \pm 11.66	197.41 \pm 11.02	8.95	0.51
血清IgA	35	204.74 \pm 24.89	171.37 \pm 15.49	-33.43	1.19
血清IgM	35	215.20 \pm 14.10	192.91 \pm 33.06	-22.29	1.83
唾液 SIgA	35	6.70 \pm 0.47	8.06 \pm 1.34	1.36	0.93

讨 论

本文报告细胞免疫检测指标所得的结果证明肺心病患者周血的E玫瑰花形成率与正常人没有明显差异。但患者的淋转率却明显地低于正常对照组,急发期患者又明显低于代偿期。患者对PHA皮肤反应也有类似情况。这些结果提示肺心病患者周围血中T淋巴细胞总数与正常人没有明显差异,但它在体外和体内对PHA刺激的反应性明显地降低了,重症患者比轻症患者降低的程度更多。国内有些单位报告从淋转率^[3,4,5],E玫瑰花细胞形成率^[3,4],活性玫瑰花细胞形成率和PHA皮试^[3]等免疫检测指标证明重症肺心病患者不仅比正常人低,而且比早期肺心病患者都低,这些资料同本报告的结果基本相符合。

但是肺心病患者免疫反应性的降低是由于免疫反应性的缺损,还是由于长期处于缺氧状态的结果。因此对一部分病例测定其二氧化碳分压(P_{CO_2})并与淋转率作比较分析。所得结果列于表5。可以看出在代偿期患者测定 P_{CO_2} 的结果,13例小于45mm汞柱(正常值35~45mm汞柱,均值40mm汞柱),淋转率均值为55.67%;8例 P_{CO_2} 大于45mm汞柱,淋转率49.84%,彼此有显著差异。在急发期患者中4例 P_{CO_2} 在45—60mm汞柱,9例大于60mm汞柱,淋转率分别为36.13和33.49%,没有显著差异。但将急发期和代偿期作比较,则有显著差异。

肺心病由于通气不足,换气障碍,造成体内缺氧和 CO_2 潴留,组织细胞不能得到充分的氧供应。急发期患者 CO_2 潴留更为严重,多数病例 P_{CO_2} 大于60mm汞柱。 CO_2 潴留后将引起酸碱平衡和电解质平衡的紊乱,细胞代谢严重受损害。淋转率大大地降低足以说明免疫系统也受其影响。PHA是由红肾豆提取的糖蛋白,是非特异性的丝裂原(Mitogen),在体外能刺激T淋巴细胞,使它发生分化和增殖反应,注射于皮内能刺激T淋巴细胞游离淋巴因子,在局部形成单核细胞和颗粒细胞的浸润^[6,7]。对PHA刺

激的反应意味着受试者具备有当受刺激时(包括抗原)就能立即起动免疫反应的淋巴细胞群^[8]。肺心病患者的淋转率和对PHA皮肤反应虽然显著地低于正常人,但是经过治疗之后都回升到接近正常人的水平。这提示淋巴细胞的反应性可能由于缺氧状态缓解之后而得到恢复。同时也提示患者的T细胞的免疫反应性尚完整,不存在细胞免疫缺损的状态。

表5 P_{CO_2} 与淋转率之间的关系

病 例		P_{CO_2}	淋转率(%)	差异的显性测验	
代 偿 期	8 例	>45mm汞柱	49.84	$t = 3.67$	$t = 3.52$
	13例	<45mm汞柱	55.67	$P < 0.01$	
急 发 期	9 例	>60mm汞柱	33.49	$t = 0.17$	$P < 0.01$
	4 例	45~60mm汞柱	36.13	$P > 0.5$	

其次,患者血清IgG, IgA, IgM以及唾液SIgA定量测定的结果,发现除代偿期患者血清IgG含量与正常人没有明显差异之外,其余各种免疫球蛋白含量都明显地高于正常对照,特别是急发期又明显地高于代偿期患者。这项结果提示肺心病患者合成免疫球蛋白的能力仍正常,但由于呼吸道反复发生感染,病毒和细菌抗原长期刺激,而使血清中抗体含量增多。国内外研究肺心病患者血清和痰中各种免疫球蛋白含量的结果很不一致。有的报告认为急发期患者血清IgG和IgM含量较正常为低^[4,9],IgA则高于正常人^[8]或无明显差异^[9]。有的报告^[10]认为血清IgG, IgA和IgM都与正常人无明显差异;也有人报告血清IgG明显降低^[11]。所以出现这些不一致的结果,可能与所选择病例的病程,病情、病期、药物治疗情况,以及实验操作条件不一致等因素有关。不过从以上资料提示肺心病不致于有体液免疫缺损的状态。

再者,35例代偿期患者用黄腐酸钠治疗后,E玫瑰花细胞形成率,活性玫瑰花形成率,淋转率和PHA皮肤反应性都比治疗前明显增长,但稳定性玫瑰花形成率却稍为下降。另一方面,血清IgG, IgA, IgM和唾液SIgA含量的变化没有统计学意义。这些结果提示用黄腐酸钠治疗之后,患者的细胞免疫功能有所提高。但与疗效之间的关系不显著。从目前关于腐植酸在医药方面的研究资料^[1]指出,应用腐植酸治疗有效的疾病中观察到它具有抗炎作用,但却未能证明它有抑菌作用。从细胞免疫检测的结果证明它能提高患者和家兔的淋转率。我们用黄腐酸钠对几种细菌的抑菌试验也证明无抑菌作用。从患者治疗后淋转率明显提高来看,巩县黄腐酸钠似乎具有增强机体的免疫反应的作用。但肺心病缺氧状态缓解之后,细胞代谢功能得到改善也是值得考虑的。这个问题我们正在进行实验研究加以证实。

总 结

对52例不同病期的肺心病患者作细胞免疫反应检测的结果,证明患者周围血中淋巴细胞的E玫瑰花形成率与正常人没有明显差别,但淋转率却明显低于正常人,急发期又明显低于代偿期患者。对PHA皮肤反应也有类似的情况。其次,患者血清IgG, IgA, IgM和唾液SIgA定量测定的结果,证明患者各种免疫球蛋白含量都明显地高于正常对照组。用黄腐酸钠治疗后,细胞免疫反应性都明显增强,但免疫球蛋白含量没有明显的变化。

参 考 文 献

- 〔1〕湛江医学院,“我国腐植酸的医学应用研究概况”,(1977)。
- 〔2〕蔡访勤,赵曼瑞等,中华医学杂志,59,517,(1979)。
- 〔3〕武汉医学院一附院,“慢性肺原性心脏病患者细胞免疫功能的观察,”《中南地区第二次防治肺心病经验交流会资料选编》,27页,(1977)。
- 〔4〕、四川医学院附院中医科等,中华结核和呼吸系疾病杂志,2,44,(1979)。
- 〔5〕、新疆医学院微生物教研组等,“肺心病患者机体细胞免疫能力测定”,《全国第二次肺心病专业会议资料选编》,99页,(1977)。
- 〔6〕、M. J. , Stadecker S. Leskowitz J. Immunol,133,496,(1974)
- 〔7〕、R.M.Blaese et al, J. Lab. Clin. Med.,81,538,(1973)。
- 〔8〕、K. S.,Zuckerman A.F.,LoBuglio Cancer,39,2355,(1977)。
- 〔9〕、朝阳医学内科呼吸组等,“慢性肺心病,慢性气管炎,肺气肿患者急发期和缓解期血清免疫球蛋白含量变化的观察,”《呼吸四病资料选编》,135页,(1977)。
- 〔10〕、R.D. Miller et al Am. Rev. Resp. Dis.,119,229,(1977)。
- 〔11〕、M.G. Orfankis et al Am* Rev. Resp. Dis.,107,728,(1973)。

(来源:全国第一次腐植酸化学学术讨论会论文集,1979:194-199)

各种煤炭腐植酸的药理作用比较

郑 平

(中国科学院化学研究所)

近年来,腐植酸作为药物,在我国已有大量试验和临床应用,其规模和范围,在世界上是少有的,这是好事情,因为积累了丰富经验,发现了很多苗头。但也有危险的一面,科学根据不足,存在很大盲目性。腐植酸有何药理作用?各种不同来源的腐植酸是否有相同的药理作用?是很重要的问题,基于上述考虑,把一批代表各种类型和来源的煤炭腐植酸、黄腐酸,其中绝大部分是我们进行过化学提纯和研究的^[1],分送有关的兄弟单位,请作一些药理试验。这些单位是:湛江医学院、北京医学院、河南医学院、河南医科所、宁夏药检所、日坛医院和生物物理所,其中有些单位已就研究结果写出了各自的研究报告,有的则将试验结果回报了我们。本文辑集他们的部分结果,从化学角度加以比较和探讨。

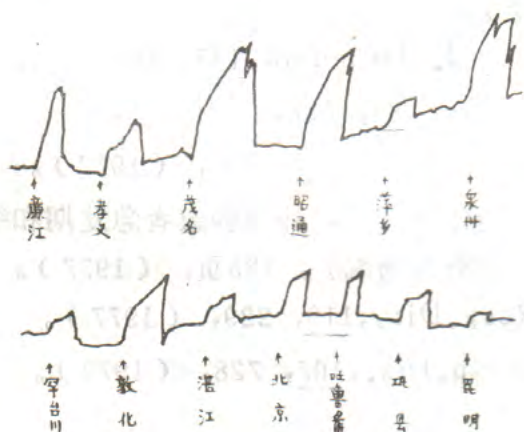


图1 各和腐植酸对离体平滑肌收缩的影响

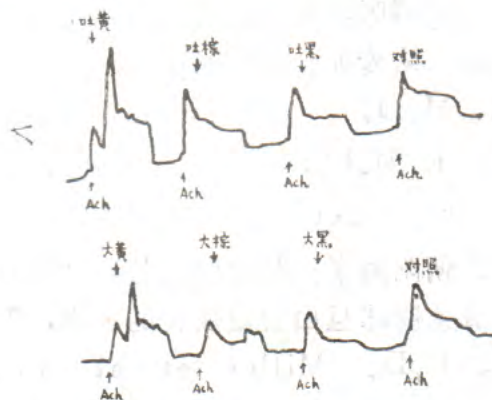


图2 腐植酸的不同级份对离体平滑肌收缩的影响

一、抗炎作用

湛江医学院用略加修改的Whittle氏腹腔脏器血管渗出法,对十种样品所作的试验结果见表1^[2]。

表1 各种腐植酸的抗渗出作用

样 品	动物数	给药的浓度和用量	洗出液平均含量 (mg%)		抑制百分率
			对照组	给药组	
*廉江腐植酸	57	2%0.1 ml/log	2.671	1.458	45.40% (P<0.01)
*湛江黄腐酸	18	1%0.1 ml/log	1.205	1.550	无抑制作用
* * * 巩县黄腐酸	37	1%0.1 ml/log	1.997	1.386	30.65% (P<0.5)
* * * 北京腐植酸	22	0.5%0.2 ml/log	2.642	0.931	64.74% (P<0.01)
* * * 萍乡腐植酸	33	0.5%0.2 ml/log	1.893	2.911	无抑制作用
* * 昭通腐植酸	20	2%0.1 ml/log	5.473	2.404	57.91% (P<0.01)
* * 茂名腐植酸	16	2%0.1 ml/log	3.152	2.576	18.28% (P<0.5)
*泉州腐植酸	20	2%0.1 ml/log	1.877	1.874	无抑制作用
* * * 吐鲁番腐植酸	22	2%0.1 ml/log	4.322	1.490	65.52% (P<0.01)
* * 罕台川硝基腐植酸	23	1%0.1 ml/log	2.842	2.366	16.88% (P<0.5)

*泥煤

* * 褐煤

* * * 风化煤

北京医学院用足趾浮肿法进行试验, 腹注给药, 25 mg/Kg, 30 分钟后, 每后足蹠皮下注射 2.5% 甲醛 0.05 ml 致炎, 结果见表 2。

这两单位采用的试验方法不同, 但得到的结果, 大多数是平行一致的; 但也有个别品种, 如泉州腐植酸, 结果不一致。各种腐植酸, 不仅抗炎效果相差甚远, 甚至有根本不起作用的。

表2 各种腐植酸的抗致炎作用

组 别	物 动 数	致炎后不同时间浮肿% (浮肿抑制%)				
		1 小时	3 小时	5 小时	7 小时	24小时
对 照	5	11.96	26.5 * * *	44.5 * *	17.5 * * * *	43.9
吐鲁番黄腐酸(风化煤)	5	7.8(34.8)	18.5(30.2)	31.5(29.0)	39.3(17.7)	35.1(20.0)
敦化腐植酸(泥炭)	5	8.5(28.9)	26.9(-1.5)	45.7(-2.7)	51.1(-7.8)	60.5(-38)
昆明黄腐酸(泥炭)	5	12.9(-7.8)	35.0(-32)	51.7(-16.2)	56.0(-17.9)	48.2(-11)
对 照	5	22.6 * *	38.7 *	53.9 *	47.5 * * *	48.0
昭通腐植植	5	12.3(45.6) *	21.8(43.7) *	30.7(43.0) *	32.7(31.2) *	44.8(6.5) *
北京腐植酸	5	11.4(49.6)	14.6(62.3) *	12.8(76.3) *	9.6(79.8) *	23.9(50.2) * * *
泉州腐植酸	5	17.7(21.7)	22.6(41.6)	30.6(43.2)	32.9(30.7)	38.0(20.8)
对 照		34.0 * *	42.7 * * *	47.8 * * * *	—	64.1
巩县黄腐酸		19.6(42.2)	26.2(38.6)	33.7(29.5)	—	46.8(26.6) * * * *
对 照		15.3	29.6	39.3	48.8	44.8
萍乡腐植酸		12.4(19)	29.1(1.7)	33.9(13.7)	38.5(21.1)	53.1(-18.5)

*P<0.001 * *P<0.01 * * *P<0.02 * * * *P<0.05

二、抗肿瘤和它的机理

北京日坛医院与生物物理所配合, 作了一些抗肿瘤的动物试验, 结果见表3。

表3 各种腐植酸的抗肿瘤作用

样 品	给 药 量	对小鼠肝癌抑制%	对小鼠 S180抑制%
廉江腐植酸	30 mg/Kg	24.2—32.0	44.1
吐鲁番腐植酸	10 mg/Kg	39.0	38.2
吐鲁番黄腐酸	100 mg/Kg	—	无效
湛江黄腐酸	100 mg/Kg	—	无效
昆明黄腐酸	100 mg/Kg	—	无效

河南医科所用巩县黄腐酸对小鼠移植性肿瘤 ECA、ECS、ASR、S37等作了

抑制试验，发现三种黄腐酸有百分之三十几到六十几的抑制率，对小鼠 L6.5 白血病也能延长存活期⁽⁷⁾。

因此某些腐植酸是具有一定的抗癌药理作用的，但也不是普遍都具有，我们试验过的三酸分离得到的黄腐酸就不具备这种能力。对其抗癌的原因，河南医科所通过对巩县黄腐酸的研究⁽⁸⁾，认为是提高了免疫功能。为了希望证实这一点，我们向该所提供了廉江、泉州、昭通、茂名、罕台川、北京、萍乡、孝义八种腐植酸和吐鲁番、湛江两种黄腐酸，要他们用溶血素试验测定结果，只有昭通腐植酸一种有兴奋体液免疫的作用，其余九种全都没有。日坛医院对动物试验显示一定抗癌活性的廉江和吐鲁番腐植酸，也作了免疫试验，结果如表 4。

表4 腐植酸对免疫的影响

	对吞噬细胞活性		对玫瑰花试验		对体液免疫	
	给药方式	结果	给药方式	结果	给药方式	结果
廉江腐植酸	40 mg/Kg 腹注 6 次	无影响	30 mg/Kg 腹注 6 次	抑制	30 mg/Kg 腹注 6 次	抑制
吐鲁番腐植酸	15 mg/Kg 腹注 6 次	无影响	10 mg/Kg 腹注 6 次	抑制	10 mg/Kg 腹注 6 次	抑制

另一方面，日坛医院观察到，廉江、吐鲁番这两种腐植酸对 S180 瘤组织的核酸代谢有影响，RNA 的减少，尤为显著。

三、对平滑肌的收缩作用

宁夏药检所从两个方面观察了腐植酸对离体平滑肌收缩的影响：一是各种腐植酸、黄腐酸对豚鼠迴肠平滑肌自动节律收缩的影响，发现各种受试样品普遍都有兴奋收缩的作用，但强弱有差别，如图 1 所示。二是比较了大同、吐鲁番两个系列风化煤黄、棕、黑腐酸，对乙酸胆碱引起的豚鼠输精管收缩的影响，看到了很有意思的现象：黄腐酸增强这种收缩；棕、黑腐酸恰恰相反，减弱这种收缩，见图 2，这就是说腐植酸的不同级份，可能具有相反的生理效应。

四、毒性问题

对外用和口服，无论动物试验或应用于临床，腐植酸几乎没有显示毒性。但是煤炭腐植酸来自煤炭，很可能具有稠环结构，它们会不会有致癌性？这是大家普遍关心的问题。据河南医学院对廉江、昭通、北京三种腐植酸，吐鲁番黄腐酸和用稀硝酸提取的巩县黄腐酸用 Ames 氏发明的沙门氏菌法检验，前四种都属阴性，唯有最后一种有阳性反应。

各种药理试验过程中还发现，各种腐植酸作为注射针剂是有明显毒性的，引起动物

疼痛、组织坏死、消瘦以至死亡，巩县黄腐酸也有同样情况，但用三酸分离备的法制黄腐酸则无此缺点。

讨 论

仅从上述少数药理试验，各种来源和制取方法得到的腐植酸及它们的不同级份，药理作用是很不一致的。即使如消炎这样一般认为腐植酸通具的医疗作用，药理试验却证明并不是每一种腐植酸都是如此，这只是两种可能性：要么抗炎症作用并不是各种腐植酸的共性结构决定的，而是某些“有效杂质”的特性；要么是有些腐植酸成份中含有药效相反的物质，抵消了它的抗炎症作用。所以作为药用的腐植酸，应该通过一系列药理试验来挑选，不是任何一种都适用。并且还应该进行细微的组分分离的研究，以搞清楚其中的有效成份和有害成份，这样才能逐渐为腐植酸的医药应用建立科学的基础。波兰科学家曾提出腐植酸中含有生理作用相反的成份，可是没有报导强有力的实验证据〔4〕。宁夏药检所所作的豚鼠输精管收缩试验，可说是为这种推测，提供了一条实验证据，这项试验的意义在于它显示一个物质体系中存在性能相反的成份，而使总的呈现钝性的可能性，这对分离和结构研究，是一个鼓舞。

考察日坛医院抗癌动物试验的结果，对比我们对这些试样的化学表征〔1〕，似乎有这种可能性，即腐植酸的抗癌活性，与其醌基结构有关，三种对 S—180 无效的黄腐酸，醌基含量都是低的，醌类化合物具有抑止肿瘤的作用，文献上是有所报导的〔5〕。最近还有报导说某些类型的醌类化合物，能使癌细胞的 DNA 分子链断裂〔6〕，这和日坛医院的初步结果，也有些不谋而合。因此，对腐植酸醌基结构的研究是很值得重视的。

腐植酸类物质，尤其是煤炭腐植酸，有无致癌危险性？这是大家怀疑和耽心的问题。它们“出身”于煤炭，结构不清楚，非常可能含有著名的致癌物质 3,4—苯并芘类似的芳香结构，自然很难使人放心。河南医学院的试验结果，给了我们一个初步回答。四种属于阴性的受试样品，分别代表泥炭，褐煤，风化煤腐植酸和黄腐酸，因此在很大程度上除解除了人们对腐植酸致癌的担心。属于阳性的一种试验，也很有意义，它可能具有的致癌致突性质，是由其稀硝酸提取的加工方法带来的。这不仅对制造药用腐植酸应该避免，并且警告我们工农业上应用的确基腐植酸是否是一条安全的生产路线值得怀疑。

参 考 文 献

- 〔1〕、刘康得，郑平，“煤炭腐植酸的表征”本论文集第 3 页。（1980）
- 〔2〕、郭澄泓、邢连影、吴宋夏、黄锦杰、邬先立，医用腐植酸学报，No，2，14 页。
- 〔3〕、河南省医学科学研究所等，巩县科技，1979（2）32 页。

（来源：全国第一次腐植酸化学学术讨论会论文集，1979：200-204）

黄腐酸钠对小鼠心肌营养性血流量的影响

北京第二医学院药理教研组

吕式琪 袁盛榕 姚 娟

北京同仁医院腐植酸研究小组

我国较广泛的应用腐植酸治疗疾病已近5年。它不仅去腐生肌、消炎,而且有活血化瘀的作用。在治疗高血压病患者时,观察到黄腐酸钠能加速甲皱微循环的血流速度,减少畸形血管袢的数目。有5例合併冠心病的患者,原有室性早搏,于服药后消失。为进一步探索黄腐酸钠是否具有改善心肌微循环的作用,我们应用心肌对 ^{86}Rb 摄取的原理,研究黄腐酸钠对小鼠心肌营养性血流量的影响。

材料和方法

一、材料:(1)山西大同风化煤以酸碱法提取的黄腐酸钠,配成0.3%及3%溶液;河南巩县风化煤酸碱法提取配成的0.4%及2%注射液。(2) $^{86}\text{RbCl}$ 系中国科学院401所供给。(3)实验动物为体重21~24克雄性小鼠。

二、方法:采用医科院药物所建立的方法。

实验组先用不同剂量黄腐酸钠腹腔注射,30分钟后给 $^{86}\text{RbCl}$ 生理盐水溶液0.1毫升(约10,000脉冲/分)经小鼠尾静脉注入,30秒后断头处死,剖取心脏,将血冲净后磨成组织匀浆,置铝制小皿中铺样、烘干、计数,与对照组心肌放射性强度相比,计算各组动物心肌内放射性增减百分数,进行统计学处理。对照组用相同量生理盐水作腹腔注射。实验组按不同产地、不同剂量每组10只小鼠。

实验结果

I组大同0.3%黄腐酸钠,按每公斤60毫克给药,可使小鼠心肌 ^{86}Rb 摄取量增加13.8%,与对照组比较有显著差异($P<0.05$)。

II组大同3%黄腐酸钠,按150毫克/公斤给药,可使小鼠心肌 ^{86}Rb 摄取能力增加83.0%,有非常显著差异($P<0.01$)。

III组大同3%黄腐酸钠,按300毫克/公斤给药,小鼠心肌 ^{86}Rb 摄取量增加29.4%,有显著差异($P<0.05$)。

IV组大同3%黄腐酸钠,按600毫克/公斤给药,小鼠心肌 ^{86}Rb 摄取量增加35.9%,与对照组比有显著性差异($P<0.05$)。

V组巩县0.4%黄腐酸钠,以80毫克/公斤给药,仅使小鼠心肌 ^{86}Rb 摄取量增加8%,与对照组比无显著差异($P>0.05$)。

VI组巩县2%黄腐酸钠,按150毫克/公斤给药,小鼠心肌 ^{86}Rb 摄取率增加13.8%,与对照组比,有显著差异($P<0.05$)。结果见表1。

表1 各组小鼠心肌摄取 ^{86}Rb 增加百分率

组别	剂量 mg/kg	动物数	^{86}Rb 摄取增加%
I	60	10	13.8 ($P<0.05$)
II	150	10	83.0 ($P<0.01$)
III	300	10	29.4 ($P<0.05$)
IV	600	10	35.9 ($P<0.05$)
V	* 80	10	8.0 ($P>0.05$)
VI	* 150	10	13.8 ($P<0.05$)

* 为巩县制剂

讨 论

1. 据《本草纲目》记载:石炭亦名煤炭、乌金石、气味甘、辛、温,主治妇女气血痛及金疮出血,白善土苦温无毒,主治女子月闭积聚,血结,治鼻衄吐血……。目前所用黄腐酸皆由泥炭、风化煤、土壤中提取,又有活血化瘀以止血的作用,说明古人所用乌金石或白善土治病的有效成分,可能就是现代的腐植酸。

2. 本实验结果表明,大同和巩县黄腐酸钠都具有增加心肌营养性血流量的作用。但对心肌 ^{86}Rb 摄取量增加程度随黄腐酸钠给药量而异。巩县黄腐酸钠80 mg/kg时无作用,仅在150 mg/kg时能增加心肌血流量;而本实验大同黄腐酸钠从60~600 mg/kg剂量范围,皆可增加心肌血流量,尤以150 mg/kg时血流量增加非常显著。当注射300、600 mg/kg时小

鼠皆有腹痛。腹痛有可能反射性引起冠状动脉痉挛，从而影响 ^{86}Rb 摄取率；另一方面给药量太大，药物过浓，可能不利于药物在腹腔的吸收，这亦可能是剂量加大而心肌 ^{86}Rb 摄取率不如150 mg/kg增加更为显著的因素之一。大同与巩县黄腐酸钠对心肌 ^{86}Rb 摄取率的差别，可能由于两地的植物来源不同，煤化程度不同，虽其主要结构相似，但分子量不同，所含活性基团及自由基有差异，因而产生效应亦有所不同。

3. 从实验结果看，大同黄腐酸钠安全性较大，即使腹腔注射600 mg/kg，小鼠有抱腹腹痛表现，但

半小时后逐渐减轻及消失，无死亡。巩县黄腐酸钠则只用至150 mg/kg，未再加大剂量。各组于注射黄腐酸钠后，小鼠表现安静，甚至入睡，初步提示该药有一定镇静作用。

4. 根据张家口医专报导，腐植酸能部分预防脑垂体后叶素引起大鼠急性心肌缺血。本实验说明，山西大同黄腐酸钠可显著增加正常小鼠营养性心肌血流量，改善心肌细胞血和氧的供给，如能在病理情况下改善心肌的缺血缺氧，对临床可能有一定价值。

(1979年11月9日收稿)

(来源：北京医学，1980，1：55-56)

腐植酸钠治疗麻风病并发溃疡22例

萍乡市皮肤病防治所 易国富

治疗麻风病并发慢性溃疡、迄今尚很棘手。从我市建院20多年用药的情况来看，根据我们的体会：1:5000高锰酸钾溶液浸洗、红汞纱条外敷，易引起溃疡、皸裂、疼痛。三合素、鱼肝油软膏等虽有一定疗效，但药源缺乏、价格昂贵，尚难推广应用。我院于一九七七年起开始使用萍乡市制药厂生产的腐植酸钠对22例患者进行治疗，取得较好疗效。今简介如下：

治 疗 方 法

(一) 病例选择

麻风并发溃疡22例(瘤型15例、结核型7例)。其中溃疡2——4年3例、5——10年7例、11——20年9例、20年以上3例。发生部位，小腿2例、足背外侧边缘5例、足踝部4例、足底外侧边缘11例。

(二) 治疗方针

在治疗开始和治疗过程中不作坏死组织及角化过度表皮清创术，停用各种抗菌消炎药，少许辅以维生素类药加以补助，患者应注意休息，避免过重体力，不能下水田作业。22例患者都以1%腐植酸钠溶液浸洗，每天1次，每次3小时(指气候暖和季节)，浸洗后外敷5%腐钠软膏。经过8个月的观察基本上取得了近期疗效，治愈7例、好转10例，无效5例，有效率77.3%。溃疡部位为负重部位，面积大，基底深的浸洗时间长达6个余月，面积小，部位负重轻，基底浅者浸洗2周后疼痛便减轻或消失，患肢水肿消退，分泌物显著减少，周围坏死组织全部脱离，肉芽生长色素斑减退变白。5例无效其原因为：3例因溃疡面积大，浸洗2——3周后，无信心而自动停药；2例参加劳动过多及水田作业过度而影响疗效。

病 例 介 绍

例1：朱××，男，64岁，瘤型麻风，右足背外侧及踝部2度溃疡20年，面积2×3厘米，疼痛，分泌物多，周围有较厚角化坏死组织，经用1%腐钠水浸洗5天后疼痛减轻，分泌物明显减少，坏死物全部脱落，肉芽组织生长良好，无不良反应，半月后逐渐愈合。

例2：刘××，男，48岁，瘤型麻风，左脚底及拇指处2度单纯溃疡5年多，面积1×2厘米，粘液分泌物多，患肢水肿，影响行走，用1%腐钠溶液浸洗，外敷5%腐钠膏2天后分泌物减少，炎症消失，水肿减退，坏死组织脱落，新生肉芽组织良好，2周愈合。

好转：坏死组织脱落，肉芽生长和溃疡愈合慢，总有少量分泌物挤出。

例 8：徐××，男，64岁，过敏性皮炎，左足拇趾处单纯1度溃疡，面积0.1×0.2厘米，有少量分泌物和坏死组织，行走疼痛，用1%腐钠水浸洗，外用5%腐钠膏，1星期愈合。

疗效评价

痊愈：用药半月后坏死组织全部脱落，肉芽组织生长良好，溃疡面逐渐缩小至愈合。（下转第128页）

（上接第129页）

无效：用药后症状未减，溃疡经久不愈。

体会

（一）应用腐钠溶液浸洗和外敷软膏有消炎，收敛，分泌物减少，水肿消退，去腐生肌的作用。

（二）副作用少，药源广，价格低廉，用法简便。

（三）浸洗及外敷软膏应持之以恒，不可间断，浸洗时间每次不得少于3小时，冬寒之时改用腐钠水浸纱布湿敷。个别病例无效与过度劳动，水田作业或中途停药有关。

（来源：江西腐植酸，1980，1：128-129+125）

腐植酸钠治疗麻风溃疡49例初步疗效观察

遂川康复医院

麻风溃疡是造成麻风患者肢体残缺，丧失劳动能力的严重合并症之一，迁延难疗，未解之题。随着腐植酸的广泛临床应用，我院从1978年2月起至1979年12月止，在住院麻风并溃疡的而又曾经中、西、草药及外科扩创治疗无效的患者中，加用腐植酸钠治疗，取得了较好的近期疗效，现将资料完整的49例小结于下：

一、病例情况：

49例患者共66只脚，其中，瘤型麻风26人，结核样型麻风23人。男34人，女15人。17~30岁7人，31~50岁20人，51~60岁18人，61岁以上4人。

本组共计82个溃疡。患者已有的溃疡数最多的6个，最少的1个。溃疡时间最长的24年，最短的2个月。溃疡面积最大的 $24 \times 20\text{cm}$ ，最小的 $0.8 \times 2\text{cm}$ ，最深的10cm，最浅的0.2cm。有分泌物渗出的41人，创面干净呈淡红色或暗色的12人，有肿胀的21人，有骨髓炎的11人，脚变形的16人（骨节吸收或吸收不全的），有灼热疼痛感的14人。

二、治疗方法：

1、制剂：0.6%腐植酸钠溶液；10%腐植酸钠软胶；10%复方腐植酸钠软胶和5%复方腐植酸钠粉（鲜白芨150克，川黄连50克，山象皮25克，上冰片25克，全当归150克，川红花50克，共研细末过筛，按10%比例加入5%腐植酸钠粉或10%腐植酸钠软胶中即成）。

2、治疗方法：先用0.6%腐植酸钠溶液浸泡溃疡面，每日两次，每次2小时，或用该溶液清洗创面，即行温敷，每天换纱布3~4次。创面干净无分泌物时，改用5%复方腐植酸钠粉撒布，或外敷10%复方腐植酸钠软胶，每时换药一次。

3、根据不同病情在使用腐植酸钠治疗的同时，配合进行扩创和环状骨膜封闭治疗。

三、疗效标准：

痊愈：溃疡愈合；有效：溃疡面缩小变浅，无分泌物，干净新鲜，逐渐趋向愈合；无效：溃疡无明显改变。

四、治疗效果:

腐植酸钠配合扩创和环状封闭治疗麻风溃疡疗效统计表:

	病 人 数	溃 疡 数	治 疗 效 果						备 注
			全 愈		有 效		无 效		
			人数	溃疡	人数	溃疡	人数	溃疡	
治 疗 前	49	82							
治 疗 后			12	18	25	40	12	24	
有 效 率			24.5%	21.95%	51%	48.8%	24.5%	29.25%	

腐植酸钠配合扩创和环状封闭治疗麻风溃疡,根据表格统计有效率达70.75%以上。

五、病例举例:

例一: 骆××, 男, 18岁、住院号3栋17号, 瘤型麻风, 病期1年。1977年右足后跟内侧边缘因皲裂而形成溃疡为4.5长×3宽×0.6深cm, 曾经多方面治疗无效。于1978年6月改用0.6%腐植酸钠溶液浸泡和外敷复方腐钠软胶, 治疗三个月, 溃疡全愈。

例二: 陈××, 男, 34岁。住院号7栋1号, 瘤型麻风, 病期4年。1975年冬因烤火烧伤右足后跟外侧缘而形成溃疡为2×2×0.4cm, 曾经中、西、草药及外科扩创治疗无效。于1978年6月改用0.6%腐钠溶液浸泡和复方腐钠软胶外敷治疗, 同时行扩创术, 两个月溃疡愈合。

例三: 邓××, 女, 50岁, 住院号4栋33号, 结核样型麻风, 病期23年。两足底共有三个溃疡为1×1×0.3cm, 左足底后跟溃疡为1×1.5×0.3cm, 右足底后跟溃疡为1×1×0.3cm, 右足底前段外侧溃疡0.8×0.8×0.2cm, 经多方治疗无效。于1978年5月开始用0.6%腐植酸钠溶液浸泡和复方腐钠软胶外敷及扩创治疗, 仅愈合了右足的两个溃疡。而左足后跟溃疡于今年三月份再行扩创并结合环状骨膜封闭及复方腐植酸钠软胶外敷于1979年五月间愈合。

例四: 张××, 男, 31岁, 住院号②8号, 结核样型麻风, 病期五年。1974年3月间左足底被刺破而溃烂, 伤口为18×6×0.7cm, 曾经多方治疗无效。于1978年6月用0.6%腐植酸钠溶液浸泡和复方腐钠软胶及复方腐钠粉外用治疗, 至今伤口逐渐缩小为7×4×1cm。在浸泡时见多数坏死组织和两节结坏死趾骨脱落, 现仍在继续治疗观察中。

六、讨 论:

1、在使用腐植酸钠制剂治疗麻风溃疡过程中,同时扩创或环状骨膜封闭,较单一的治疗方法优越,坚持按治疗方案治疗的较不按治疗方案治疗的优越。

2、在用0.6%腐植酸钠溶液浸泡时,可见多数的坏死组织脱落,和坏死腐骨脱落(如例四)。为此,我们认为腐植酸钠去腐作用显著,但对肉芽生长缓慢。而在单纯腐植酸钠的制剂中,加用消炎,活血、生肌的中草药配制成复方腐植酸钠制剂,对生肌起到了较好的促进作用。

3、实践证明麻风溃疡扩创后出血,外敷腐植酸钠粉加压包扎即可止血,无需其它止血药。

4、根据病例分析,我们初步认为病期短,病情稳定,年轻、体质好的早期麻风溃疡患者,治疗效果好,相反其治疗效果就差。

5、麻风溃疡患者合并骨髓炎、骨质吸收、肢体变形,营养条件差、劳动强度大的疗效就差。

6、用腐植酸钠浸泡伤口时,患者反映对溃伤口刺激很大,引起剧烈疼痛和灼热感,一周后,疼痛逐渐减轻。腐植酸钠刺激的出现,是否与其酸碱度或与其去腐生肌作用有关,有待进一步研究。

一九七九年十二月六日

(来源:江西腐植酸, 1980, 1: 123-125)

腐植酸钠治疗霉菌阴道炎157例

吉安地区医院妇产科

1977年我们认真学习了广东湛江地区及河南用腐植酸钠治疗疾病的经验。二年多来用腐植酸钠治霉菌阴道炎157例。现简介如下：

一、资料来源：

吉安地区医院64例，地区医疗队40例，地区卫校30例，吉安一医院10例，遂川县医院5例，安福枫田公社医院8例，共157例。

二、治疗方法：

凡有典型症状，阴道分泌涂片镜检（+），确诊为霉菌阴道炎者，用2%腐植酸钠液每天擦洗阴道后，再用腐植酸钠棉球塞阴道，8~12小时取出棉球。六天为一疗程。一疗程结束后检查阴道分泌物，如仍为霉菌（+），再用第二疗程。

三、诊断标准及疗效评定：

根据阴道粘膜充血，阴道分泌增多，有乳酪状分泌等症状及体征，阴道分泌镜检霉菌（+），诊断为霉菌阴道炎。疗效分全愈、好转、未愈三种。

全愈：疗程1~2疗程结束后，症状及体征消失，阴道分泌镜检连续3次阴性者为全愈。

好转：疗程结束后，症状及体征减轻，化验霉菌（+）为好转。

未愈：疗程结束后，症状及体征未减轻，镜检霉菌（+）者为未愈。

四、临床治疗结果：

1977年~1979年用2%腐植酸钠治疗霉菌阴道炎共157例。结果125例全愈，26例好转，6例未愈。治愈率为78.97%。用腐植酸钠液治疗霉菌阴道炎症状消失快、疗程短。一般仅需一疗程，较用制霉菌素效果显著，疗程短。用制霉菌素治疗霉菌阴道炎需15~20天。

典型病例介绍：

例一：王××，53岁，主诉，外阴痒，白带多4天。绝经2年。体检：阴道潮红，有乳酪状分泌，涂片检查霉菌（+）。诊断为霉菌阴道炎。每天用2%腐植酸钠液擦洗阴道并塞腐植酸钠棉球，治疗2天后症状减轻，6天全愈。

例二：鄢××，56岁，外阴痒，阴道流水样分泌7天，绝经6年。体检：阴道有小

单 位 \ 效 果 例 数	全 愈	好 转	未 愈	合 计
吉安地区医院	53	10	1	64
地区医疗队	37		3	40
地区卫校	25	5		30
遂川县医院	3	2		5
吉安市一医院	3	6	1	10
安福枫田医院	4	3	1	8
合 计	125	26	6	157
%	79.60	16.56		96.17%

溃疡，潮红，有触血及乳酪状分泌，涂片检查霉菌（+），诊断为霉菌阴道炎，6天全愈。

例三：孙××，35岁，外阴痒痛2天，阴道粘膜及前庭充血，有乳凝块分泌，涂片霉菌（+）上药2次，外阴及阴道充血消失。上药6天全愈。

五、讨 论：

- 1、临床观察证明腐植酸钠治霉菌阴道炎疗效显著。
- 2、腐植酸钠有消炎止痛止痒的作用。
- 3、2%腐植酸钠液PH值为9左右，不利于霉菌生长。
- 4、霉菌阴道炎是危害妇女健康的常见病，因此寻找高效速效制霉菌素药物具有重要意义。在当前药物少，制霉菌素供应紧张的时候尤其重要。
- 5、腐植酸钠药源广，价廉，治霉菌阴道炎疗效高，付作用少，是一种值得研究的药物。我们用2%腐植酸钠治霉菌阴道炎疗效较用1%腐钠为满意。
- 6、腐植酸钠治霉菌阴道炎的作用机理不明。经5次试验证明，2%腐钠PH8~9的溶液在试管内无抑霉菌生长作用。单用3%苏打液也不易控制霉菌阴道炎症状。因此，腐钠治霉菌阴道炎的作用机理有待进一步探讨。

六、小 结：

- 1、腐植酸钠是一种高分子混合物，涂在粘膜上能保护粘膜。药源广，付作用少。临床观察其治霉作用较制霉菌素疗程短，疗效高。
- 2、用腐植酸钠治霉菌阴道炎疗效高。全愈率为78.97%，有效率为96.16%。

（来源：江西腐植酸，1980，1：126-127）

全南腐植酸药品的制备与质量检验

江西全南县造纸厂 朱昌星*

摘 要

我厂腐植酸是自马尾松造纸黑液中，用离子树脂交换法，脱钠沉淀得到棕黑腐酸，上层水液经提取加工可得到黄腐酸。自一九七七年下半年起，开始研究药用，经数年来临床的试用，除适应于一般报导的病症外，发现对急性阑尾炎、脉管炎有较好的疗效，并对某些癌症有近期疗效的苗头。

本文着重介绍八个产品的制备工艺路线和自订的质量标准。产品直接试用于临床者有片剂、糖浆剂及注射剂。原料药的制备除棕黑腐酸由树脂交换即可直接获得外，黄腐酸是经浓缩后，用溶剂提取得到的。制剂品则较详地介绍了处方与制法。质量标准的杂质检查系按药典精神制订，并表列了产品的检验数据，基本符合要求。鉴别是目前各地无据可订的难题，本文则介绍了采用粗具眉目的薄层层析，取得结果，可资辨认。含量测定未曾找到可靠方法，但提出了可从腐植酸中提出主要的活性单体而予定量，从而再摸索出测定方法予以制订标准的见解。

我厂腐植酸是多种化学成分组成的复合体，而非单体，作者等在其继续系统研究中已经得到证实，文中也予以简述及之。文章尚不够成熟，仅作“初报”供参考。

绪 言

腐植酸是动植物残体经过一种复杂的生化过程即腐植化过程形成的一种结构复杂的有机物，广泛存在于自然界中。存在于草炭、泥炭等中的叫“原生腐植酸”，煤炭矿物经过氧化形成的叫“再生腐植酸”，非煤类物质原料并经人工合成的叫“合成腐植酸”。按目前我国一般的惯例，根据腐植酸的外形，色深及性质的不同，直接以碱提取的称“总腐植酸”，其中只溶于碱并呈黑色鳞光的称“黑腐酸”，可溶于乙醇、丙酮而不溶于酸、水，并呈棕色的称“棕腐酸”，可溶于水、酸、碱，溶液呈黄色的称“黄腐酸”。黑、棕腐植酸在提取过程中往往是混合共存，而不予以再分离的，一般通称为“棕黑腐植酸”或简作“腐植酸”，英文名“Humic acid”，而黄腐酸则名“Fulvic acid”^[1]。腐植酸的理化性质特别是化学组成，甚为复杂。不少文献^[1,2,3]已均有介绍。值得一提的是，是棕、黑、黄这三组腐植酸在理化上无绝对的界限，而是可互相转化的，如黑腐酸可裂解为棕腐酸和黄腐酸；黄腐酸水溶液加热浓缩，却又有部分能转化为棕、黑腐酸^[2]。

* 现时通讯处：江西省赣州地区药检所。

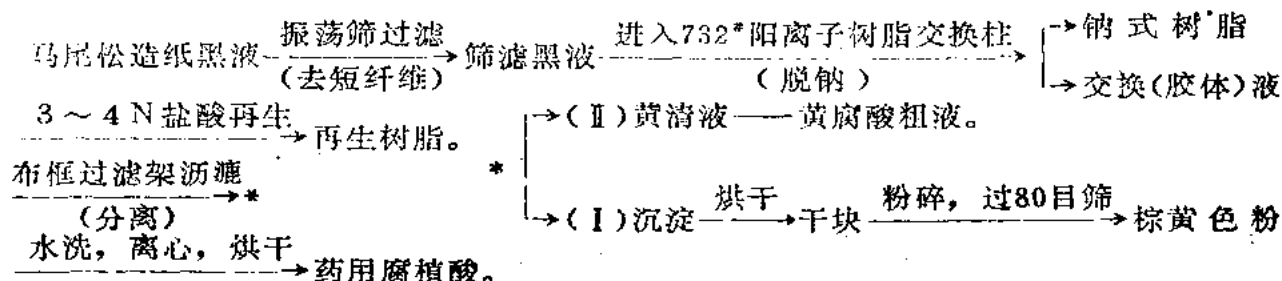
我厂试产的腐植酸制品，是以马尾松为原料，加入烧碱和硫化碱，在7 Kg压力180℃下蒸煮成浆，分离纤维后排出的黑液中提取得到的一种腐植酸，如按前述腐植酸的命名定义，应属合成腐植酸。其理化性质除化学组成、分子量及结构等，尚待以后我们的继续研究阐明外，其它性质大致与天然腐植酸相仿经中国科学院化学研究所分析（棕黑腐植酸）的结果，C、H百分比为63.22：5.86，红外光谱分析在 1720Cm^{-1} 位置有—C=O吸收峰；和自风化煤中提得的腐植酸之C：H（63.5：5）比及红外吸收峰，基本相同。〔1、2、3〕目前制成的腐植酸药品，经临床试用，对急性兰尾炎〔4〕、急性胃肠炎〔5〕及肺炎〔6〕具有显著或一定的疗效；对脉管炎及某些癌肿（直肠癌、腮腺癌及肝癌等）有苗头，总的表现有抗菌消炎、镇静健胃等方面作用。目前供应协作单位临床观察应用的产品，有医用腐植酸钠片、黄腐酸糖浆及黄腐酸甲、乙钠注射剂等四个产品，如加上原料药则共为八个品种。为了提供交流。抛砖引玉，特将我厂这些产品的制备工艺路线及质量检验方法，报告如下。

产 品 制 备

一、药用腐植酸〔注〕

本品含棕黑腐植酸应为92%以上。

〔工艺路线与流程〕甲、工艺路线——投料比：阳离子树脂：黑液 = 1：3。



乙、流化床树脂交换法，见文献〔7〕，目前已在中试试车，日处理黑液20~25吨。

〔性状〕 为棕黑色的粉末，露置空气中经光照后，表层逐渐变为棕红色。味稍苦涩而具本香气。几乎不溶于水及酸中；在乙醇中部分溶解；在碱液中能溶。

〔用途〕 为医用腐植酸钠片原料。

〔注〕 由于我厂生产的腐植酸有工业用、农畜业用及医药用等品种，故另标“药用腐植酸”。

二、医用腐植酸钠片（医用腐植酸钠片）〔注〕

本品为药用腐植酸附加钠盐的紫色压制片。每片含棕黑腐植酸0.2g，含量限度应为标示量的90~110%，附加钠盐以总钠（Na）量计应为标示量的2.6~3.2%。

〔处方〕 原料与份量如下：

制 软 材	干 粒 拌 料
药用腐植酸	干颗粒（左述软材制成）
21.74Kg	20.00Kg

氢氧化钠	1.20Kg	淀粉(105℃干2小时)	0.10Kg
淀粉(105℃干2小时)	1.00Kg	硬脂酸镁	0.06Kg
蒸馏水	15.00l		理产压片74710片

〔制法〕 取水溶解氢氧化钠作湿润、粘合剂，置混合机中制材，待得湿度适宜（一般得添加规定量之外的水适量）的软材后，加入干淀粉作崩解剂，继续混合均匀，转置于颗粒机中制粒。湿粒以50~60℃烘干至含水率约12%左右，放冷拌料；用 $\varnothing 9\sim 10\text{mm}$ 浅凹形冲头冲模压片。片重 $2.6\text{g}\pm 7.5\%$ ，崩解时限15分钟。包装，即得。

〔性状〕 为棕黑色的浅凸形小圆片。味微苦而涩，具吸湿性。

〔作用与用途〕 镇静、消炎药。用于肺炎、菌痢、急性兰尾炎、胃肠溃疡、结肠炎、外伤感染、烧烫伤、宫颈炎及神经衰弱等。

〔用法及用量〕 口服一次3~4片，一日三次。

外用研碎，化水或茶油湿敷或外擦。

〔制品包装〕 0.2g \times 100片，瓶装。

〔注〕 由于我厂另生产有农用腐钠片，为免混淆计，故名“医用腐钠片”。

三、黄 腐 酸 钠

本品含黄腐酸应为78%以上，含总钠量(Na)应为黄腐酸基质含量的3.2~5.5%。

〔工艺路线〕 浓缩比：原液：浓缩液：水清液=100：0.5：5

(Ⅱ)黄腐酸粗液 $\xrightarrow[\text{(含量1\%以上)}]{\text{循环交换多次}}$ 黄腐酸原液 $\xrightarrow{\text{过滤}}$ 滤液 $\xrightarrow{\text{通过阴阳离子树脂交换器}}$ 交换原液 $\xrightarrow[\text{(反复多次)}]{\text{浓缩—过滤—浓缩}}$ (Ⅲ)黄腐酸浓缩液(Be'34~36) \rightarrow 供继续加工制针剂原料使用 \rightarrow 加水沉析，虹

吸上清液，过滤 \rightarrow 滤液 $\xrightarrow{\text{通过阴阳离子树脂交换器}}$ 再交换液 $\xrightarrow[\text{蒸发，浓缩成膏状}]{\text{NaOH调PH=6.0~6.5}}$ 黄腐酸钠。

〔性状〕 为黑褐色的软膏状物。具酸梅干味而微涩，并微具焦臭。能溶于水及稀乙醇中，在乙酸乙酯中部分溶解。不溶于氯仿、乙醚中。

〔用途〕 为糖浆剂原料。

四、黄 腐 酸 糖 浆

本品含黄腐酸基质5%。

〔处方〕 原料与份量如下：

黄腐酸钠(以基质计)	1000.0g
蔗 糖	9000.0g
尼泊金乙	10.0g
蒸馏水(或去离子纯水)	适 量
	全量20000ml

〔制法〕 用热蒸馏水约5000ml溶解黄腐酸钠后，添加蒸馏水至15000ml，置铺滤纸浆—滑石滤材的布氏滤器中抽滤。滤液煮沸后，加蔗糖，搅溶，继热至100℃，立即取出吊滤，滤液加用乙醇20ml溶解的尼泊金乙溶液，搅匀。自吊滤布上添加沸冷水至全量，混匀，即得。

〔性状〕 为深橙黄色的粘稠液。味微酸而甜。

〔作用与用途〕 镇静、消炎及收敛剂。适用于肺炎、肠炎、胃肠溃疡及神经衰弱等。与注射剂分别给药，治急性兰尾炎及脉管炎等。

〔用法及用量〕 口服常用量，一次5~10ml，一日三次。

〔制品包装〕 100ml、500ml，瓶装。

五、黄腐酸甲钠

本品含黄腐酸甲种基质应为70%以上，含总钠量(Na)应为甲种基质含量的7.6~10.4%。

〔工艺路线〕 投料比：浓缩液：乙醇：乙酸乙酯=1:6:4。浓缩比：原液：浓缩液：醇浓液：水提滤液：水提浓液：酯提液：酯浓液：酯水提液=100:0.5:0.5:5:0.5:4:0.25:5。

(Ⅱ)黄腐酸浓缩液 $\xrightarrow{\text{醇沉, 虹吸, 抽滤}}$ 醇滤液 $\xrightarrow{\text{回收乙醇, 浓缩}}$ 醇浓液 $\xrightarrow{\text{水沉, 虹吸, 抽滤}}$ 水提滤液 $\xrightarrow{\text{蒸发浓缩}}$ 水提浓液(Be'26~28) $\xrightarrow{\text{乙酸乙酯提取}}$ $\begin{cases} \rightarrow \text{(Ⅱ)母液} \\ \rightarrow \text{酯提液} \end{cases}$ $\xrightarrow{\text{回收乙酸, 浓缩}}$ 酯浓液(Be'22~24) $\xrightarrow{\text{水沉, 抽滤}}$ 酯水提液 $\xrightarrow{\text{通过阴阳离子树脂交换器}}$ 交换甲液 $\xrightarrow{\text{NaOH调PH=9.5~10, 加0.1\%量的活性炭, 抽滤}}$ 碱性液 $\xrightarrow{\text{蒸发浓缩 (至稠膏状)}}$ 黄腐酸甲钠。

〔性状〕 为黑褐色的软膏状物。稍具酸梅味而涩。能溶于水、乙醇及乙酯中，极微溶于氯仿、乙醚等有机溶媒中。

〔用途〕 为黄腐酸甲钠注射液的原料。

六、黄腐酸甲钠注射液

本品为黄腐酸甲钠的天菌水溶液。含黄腐酸甲基质2.5%，含量限度应为标示量的90~110%；含总钠量(Na)应为标示量的7.6~10.4%。

〔处方〕 原料与份量如下：

	肌注用	静滴用
黄腐酸甲钠(以基质计)	250g	250g
苯醇	200ml	—
活性炭	10g	10g
新制热重蒸馏水	适量	适量
	全量10000ml	10000ml

〔制法〕 取热水(50~55℃)适量溶解黄腐酸甲钠;另取同一热水适量溶解苯醇,加入于前液中(静注用制品省略不加),添加同一热水至全量,测PH值应在9.5~10之间(必要时用10%NaOH液或稀盐酸调节之)。以少量多次法加入活性炭,摇匀。先用铺滤纸浆——沿石滤材的布氏滤器初滤脱炭,继用滤纸浆——石棉滤材再滤,最后用4"垂熔滤球联接于灌注器上精滤。灌封。用0.5Kg/Cm²(108℃)压力湿热灭菌40分钟。灯检。印字。包装。即得。

〔性状〕 为橙黄色的澄明液。

〔作用与用途〕 镇静、消炎药,作用优于黄腐酸乙钠。用于肺炎、菌痢、急性兰尾炎及脉管炎等。对胃肠道术后功能恢复(术中末期胃肠道灌注),有显效。

〔用法及用量〕 常用量:肌注一次50~100mg。静脉滴注,一次500~1000mg,加入于葡盐水或生理盐水中,使成1~2.5mg/ml浓度,缓缓滴入。

〔制品〕 肌注用:2ml:50mg。静滴用:(1)5ml:125mg;(2)10ml:250mg。

七、黄腐酸乙钠

本品含黄腐酸乙种基质应为70%以上。含总钠量(Na)应为乙种基质含量的6.3~10.0%。

〔工艺路线〕 投料比:母浓液:乙醇=1:8。浓缩比:原液:母浓液:母醇滤液:母醇浓液:母水提滤液=100:0.25:8:0.25:5。

(Ⅱ)母液 $\xrightarrow{\text{蒸发浓缩}}$ 母浓液(Be'31~33) $\xrightarrow{\text{醇沉,虹吸,抽滤}}$ 母醇滤液
 $\xrightarrow{\text{回收乙醇}}$ 母醇浓液(Be'31~33) $\xrightarrow{\text{水沉,抽滤}}$ 母水提滤液 $\xrightarrow{\text{通过阴阳离子树脂交换器}}$
 $\xrightarrow{\text{浓缩}}$ 交换乙液 $\xrightarrow{\text{NaOH调PH=8~9,加0.1\%量的活性炭}}$ 抽 滤 $\xrightarrow{\text{碱中和液}}$ 蒸发浓缩 $\xrightarrow{\text{(至稠膏状)}}$ 黄腐酸乙钠。

〔性状〕 为黑褐色的软膏状物。具醋酸酯类的芳香酸味。能溶于水及乙醇中,在乙酸乙酯中难溶;在氯仿、乙醚中极微溶解。

〔用途〕 为黄腐酸乙钠注射液的原料。

八、黄腐酸乙钠注射液

本品为黄腐酸乙钠的灭菌水溶液。含黄腐酸乙基质2.5%,含量限度应为标示量的90~110%,含总钠量(Na)应为标示量的6.3~10.0%。

〔处方〕 原料与分量如下:

	肌注用	静滴用
黄腐酸乙钠(以基质计)	250g	250g
苯 醇	200ml	—
活性炭	10g	10g
新制热重蒸馏水	适 量	适 量
	全量10000ml	1000ml

〔制法〕 同黄腐酸甲钠注射液，但半成品的PH值应调为8~9。

〔性状〕 为深橙红色的澄明液。

〔作用与用途〕 同黄腐酸甲钠注射液，但作用稍次。

〔用法及用量〕 常用量：肌注一次50~100mg。静脉滴注，一次500~1000mg，加入于葡盐水或10%葡萄糖液（注意：与甲钠有区别）中，使成1~2.5mg/ml浓度，缓缓滴入。

〔制品〕 肌注用：2ml:50mg。静滴用：(1)5ml:125mg(2)10ml:250mg。

产品标准与检验方法

质量标准与检验方法，均系暂订，供参考

一、鉴 别

表1 棕黑与黄腐酸的鉴别标准

产 品 名 称	沉 淀 反 应	纸片点滴显色反应	薄 层 层 析 (主斑线 R f 值)	重氮化反应	钠盐反应	糖反应
药用腐植酸	棕褐→黑→棕	兰斑	0.77±0.03; 0.85±0.03; 0.93±0.03。			
医用腐钠片	"	"	0.78±0.05; 0.88±0.02。		+	
黄腐酸钠		"	0.27±0.10; 0.35±0.06; 0.77±0.04。	樱红	+	
黄腐酸糖浆		"	0.23±0.04; 0.32±0.06; 0.74±0.07; 0.85±0.06	"		+
黄腐酸甲钠		"	0.54±0.04; 0.64±0.10; 0.92±0.02。	"	+	
黄腐酸甲钠注射液		"	0.74±0.05; 0.87±0.01; 0.95±0.02。	"	+	
黄腐酸乙钠		"	0.30±0.07; 0.69±0.1(线) ²	"	+	
黄腐酸乙钠注射液		"	0.21±0.04; 0.69±0.1(线) ³	"	+	

沉淀反应鉴别法(仅适用于棕黑腐植酸):可取供试品0.25~0.5g,置于水25~50ml中,加10%NaOH液至呈碱性后,热溶。加稀盐酸至呈酸性后,应析出棕褐色沉淀。滤取沉淀,加乙醇热沸,放冷,析出黑色沉淀;过滤,滤液蒸发浓缩后,放冷,应析出棕色沉淀。

纸片点滴显色反应法:取毛细玻璃管,蘸取供试液(固体样用水或1%稀碱液溶解作成2.5%溶液)点于普通滤纸上,烘干。喷洒 $K_2Fe(CN)_6$ -FeCl₃显色剂(配制法见后述薄层层析法中),辨认斑点色深,即得。

薄层层析法:取作成1%碱液(棕黑腐酸)或2.5%水液(黄腐酸)的供试液,按《中国药典1977年版》二部附录29页“薄层层析法”项下操作进行。薄板规格:3×10cm。吸附剂为硅胶G(薄层用)。展开剂:药用腐植酸及片剂为苯:乙醚:丙酮:甲

醇(2:2:1.5:1);黄腐酸钠及糖浆剂为石油醚(30~60℃):乙酸乙酯:甲醇(3:2:1);黄腐酸甲钠及注射剂为正丁醇:乙醚:冰醋酸(1.5:3:2gtt.)黄腐酸乙钠及注射剂为正己烷:氯仿:甲醇:冰醋酸(2:2:1:3gtt.);所有溶剂均为A.R级。显色剂为1%铁氧化钾水溶液与2%三氯化铁水溶液等量混合的 $K_2Fe(CN)_6 \cdot FeCl_3$ 喷洒剂^[8]。

重氮化反应法(仅适用于黄腐酸类制品):可取供试液(2.5~5%)1~2ml,加10%NaOH液半量,摇匀,再加重氮苯磺酸试液^[9]1ml,添加水至10ml,放置,即显樱红色。

钠盐反应按《中国药典1977年版》二部附录33页操作试验。

糖反应:取供试液,滴加氢氧化钠试液^[9]使呈碱性后,再滴加碱性酒石酸铜试液^[9]数滴加热,即产生红色氧化亚铜沉淀。

二、检 查

碱不溶物测定法:正确称取供试品1g,用1%NaOH液溶解至正确100ml,用105℃干燥至恒重的快速滤纸或3*垂熔坩埚抽滤。滤渣用水洗涤至无色或浅黄色后,将滤纸或坩埚连同滤渣再经同温干燥至恒重,精密称定,遗留残渣不得超过规定。

PH值测定法:分试纸及电位测定二法。前者用于粗测,采用PH广范试纸,后者则用于正确测定,采用电位酸度计,按其铭牌说明测定。

比重测定法:分比重计、比重瓶及威氏比重秤三法测定。比重计法用于粗测,使用比重计或婆梅氏比重计。后二法用于正确测定,任一方法均可代表正确数据;操作方法按《中国药典1977年版》二部附录13页进行。

折光率测定法:以 n_D^{25} 表示。采用阿培氏折光计进行测定,按其铭牌说明或《中国药典1977年版》二部附录20页方法进行。

氯化物检查法:取作成2~2.5%水液的一定量(2~5ml)供试液,按《中国药典1977年版》二部附录39页供试品溶液带颜色的检查方法进行。但因要求求出实含数据,故供试品作成溶液时,应分成10等份,其中取1~2个等份作样品液,其余等份供加不同含Cl量的标准液作对照用。采用目视比浊,求出数据。

硫酸盐检查法:供试液及测定方法,与上述氯化物检查法同。按《中国药典1977年版》二部附录39页规定进行。

铁盐检查法:取作成2.0~2.5%水液的一定量(5~10ml)供试液,按《中国药典1977年版》二部附录43页的方法进行。但须作出不同含Fe量的标准对照液,以便目视比色或在650μm波长下进行光电比色,求出数据。

钾盐检查法^[10]取供试品约0.5g(液样应相当于此量),置瓷坩埚中精密称定(液样应蒸干),加热炭化后,置烧杯中,加6%醋酸适量溶出,过滤,并用水定容为50ml。取此供试液2ml及标准钾溶液(1ml≈0.1mg的K)0.0、0.2、0.4、0.6及0.8ml,分别置10ml钠氏比色管中,然后分别向各管中加入碱性甲醛溶液(甲醛溶液用氢氧化钠试液调PH为10左右制成)0.6ml,3%乙二胺四醋酸二钠液2滴,3%四苯硼钠 $[(C_6H_5)_3BNa]$ 液0.5ml,最后各用水添加定容至10ml刻度,摇匀,目视或在420μm波长下进

表 2

棕黑与黄腐酸类制品的检查项目及标准

项目	品名 标准	药用 腐植酸	医用 腐钠片	黄腐 酸 钠	黄腐酸 糖 浆	黄腐酸 甲 钠	黄腐酸 甲钠注 射 液	黄腐酸 乙钠	黄腐酸 乙钠注 射 液
硷不溶物		<1%							
P H 值			(1) 7~7.5	(2) 4.5~5.5	3.5~4.5	7~8 ⁽³⁾	6.5~7.5	(3) 6~7	6.0~7.0
比 重					1.189~1.189 (Be21~23)				
折光率(n_D^{25})					1.4010 ~1.4190				
氯化物		<0.5%	<0.5%	<3%		<1%	<0.25%	<3%	<0.25%
硫酸盐		<0.35%	<0.5%	<0.5%		<1%	<0.2%	<1%	<0.2%
铁 盐		<0.2%	<0.25%	<0.3%		<0.1%	<0.002%	<0.15%	<0.005%
钾 盐						<0.2%	<0.001%	<0.2%	<0.002%
钙 盐						<0.005%	<0.001%	<0.01%	<0.002%
草 酸 盐						0	0	0	0
重 金 属		<30 PP _m	<40 PP _m	<50 PP _m		<50 PP _m	<10 PP _m	<50 PP _m	<10 PP _m
砷 盐		<3 PP _m	<5 PP _m	<5 PP _m		<3 PP _m	<2 PP _m	<4 PP _m	<4 PP _m
蛋 白 质						0	0	0	0
鞣 质						0	0	0	0
干燥失重		<5%	<12%	<11%		<15%		<15%	
炽灼残渣		<3%	<13%	<10%		<15%		<15%	
杂菌总数 (ml)				—	<100'S				
大肠杆菌 (ml)					0				
沙门氏菌 (ml)					0				
痢疾杆菌 (ml)					0				
急性毒性试验 ⁽⁴⁾							安全系 数≥100		安全系数 ≥100
热 原 ⁽⁵⁾						—	—	—	—
其 它			应符合药 典规定	—			应符合药 典规定		应符合药 典规定

①系用1%浓度的水溶液测定。②系用2%浓度的水溶液测定。
③系用2.5%浓度的水溶液测定。④可以不每批进行检查,而是在
必要时进行。⑤肌注用制品的热原免检。

行光电比色，求出数据。

钙盐检查法^[11]：取供试液（1→40）20ml置锥瓶中，加硫酸1~2ml及过氧酸0.5ml，置电炉上加热硝化至冒浓白烟，溶液转澄明为止。然后用预以热水抽洗2~3次的4#垂熔坩埚抽滤，并用100ml中含饱和草酸铵液1ml的热溶液洗涤锥瓶及垂熔坩埚至无Cl⁻反应为止。移去滤液，转用稀氨水（1→100）彻底冲洗垂熔坩埚及滤渣4次。小心将垂熔坩埚移置于烧杯中，加沸水20ml及稀硫酸（1→10）25ml。维持液温在80~90℃间，用0.02N高锰酸钾液滴定至淡红色不褪为终点，求出数据（1ml 0.02N KMnO₄液≈0.4008mg的Ca）。

草酸盐检查法^[12]：（1）取供试液（1→40）2ml，加氯化钙试液^[9]，不得发生能溶于盐酸但不溶于醋酸中的白色沉淀。（2）取供试液（1→40）2ml，滴加稀盐酸^[9]1滴使成酸性后，加高锰酸钾试液^[9]，不得褪色。

重金属检查法：取一定量供试品（0.3~0.5g）或供试液（10ml），按《中国药典1977年版》二部附录43页第二法进行。但应作出不同含Pb量的标准对照液，以便目视比色（黑色），求出数据。

砷盐检查法：取一定量的供试品（0.3~0.5g）或供试液（10ml），按《中国药典1977年版》二部附录45页的方法进行，并应作出不同含As量的标准砷斑对照品，以便对照求出数据。

蛋白质检查法^[10、13]：（1）取供试液（1→40）1ml，加新制的30%磷基水杨酸液1ml，不得发生浑浊。（2）取供试液（1→40）1ml，加0.2%茚三酮溶液2~3滴，摇匀，沸水中热5分钟，放冷，不得发生兰色或紫兰色。

鞣质检查法^[13]：（1）取供试液（1→40）1ml，加明胶氯化钠试液1~2滴，摇匀，不得发生浑浊或沉淀。（2）取供试液（1→40）1ml，加1%三氯化铁乙醇液1~2滴，不得发生绿色、兰绿色或暗紫色。

干燥失重测定法：按《中国药典1977年版》二部附录40页的方法进行。也可按含量测定的重量法中得出的干燥失重，求出数据。

炽灼残渣检查法：按《中国药典1977年版》二部附录42页的方法进行。或按含量测定的重量法中得到的炽灼残渣，求出数据。

杂菌、大肠杆菌、沙门氏菌及痢疾杆菌检查法：按北京药品生物检定所，《口服中成药卫生细菌学检验方法（暂行），1974.1.》方法检查，应符合规定。

急性毒性试验：取18~22g体重，雄雌不分、无孕的健康小鼠5只，将腹部洗净，用70%乙醇及碘酊消毒，自皮下注入具40mg基质的供试液（相当于2.5%液1.6ml），放置观察48小时后，均不得有松毛、歪倒、呼吸困难、惊厥及死亡现象出现。以临床试用量1g基质计算，安全系数应符合规定。

热原检查法：取供试液10ml，用无热原的葡萄糖盐水稀释成100ml（2.5mg/ml），按《中国药典1977年版》二部附录53页的方法检查，剂量按家兔10ml/Kg体重计算，应符合规定。

其它：按《中国药典1977年版》一部附录6页“制剂通则”中的“片剂”及7页中

的“注射剂”规定进行检查。检查项目，片剂主要为片重差异限度和崩解时限，注射剂则主要为装量差异限度、澄明度及无菌检查。

三、含量测定

各产品的含量测定，其方法目前尚难定型，标准则已分别暂订于各产品项下，兹不再赘。仅将有关比较适用的测定方法介绍于后。

(一) 腐植酸的含量测定

炽灼重量测定法：适用于未加有糖为矫味剂以外的腐植酸类制品的测定。供试品如属固体可取样0.4~0.5g，如属液体则取10ml，均精密称定置105℃恒重的坩埚中（液样应先蒸发干涸），然后移置于105℃处干燥至恒重，记取称重读数（供干燥失重计算数据）后，再转置于700℃处炽灼灰化至恒重，求出数据，即得。供试品如系加有赋形剂的片剂，则应在求干燥失重后，用水适量，多次小量溶出（严禁加热！）用致密滤纸小心过滤于另一容器盛装，并用水洗涤坩埚及滤渣至无色。合并滤洗液在水浴上浓缩至约10ml时，再转置于原坩埚中，并用水洗涤盛器，洗液并回于坩埚中，再蒸发干涸，干燥恒重，记取读数后，炽灼灰化如上述。

(二) 总钠（Na）的含量测定

钠离子浓度计测定法：采用上海第二分析仪器厂出品的DWS—51型钠离子浓度计。适用于测定水液中的含钠量。工作原理及操作方法，详见该计的铭牌说明。标准液的制备，可按铭牌说明，即PNa₃定位液的制备法制备之，含Na⁺为23PPm，即0.001M钠溶液。供试液的制备系取供试品约0.5g（液样应相当于此量，并予以蒸干），精密称定。加热炭化后，加醋酸3ml，无钠水适量溶出，过滤于100ml量瓶中，并用无钠水洗涤滤纸及滤渣至约90ml时，用碱性试剂（0.2M二异丙胺或饱和氢氧化钡液）调节PH值为10左右，添加无钠水定容为100ml。测定时先将标准液（即PNa₃定位液）100ml（预加0.2M二异丙胺液2滴或饱和氢氧化钡液1滴）置于玻璃电极和甘汞电极下，使球泡和陶瓷芯浸没于溶液中，并即定位使指针定在2.3刻度处。移去标准液，更以供试液，按同样操作读就读数，按下式计算含钠量：

$$\text{原药: Na\%} = \frac{\text{PNa}_3 \times \text{PNa}_3 \times 100/1000}{W} \times 100$$

$$\text{片剂: 标示量Na\%} = \frac{\text{PNa}_3 \times \text{PNa}_3 \times (100/1000) \times \bar{W}}{W \times G} \times 100$$

$$\text{注射液: 标示量Na\%} = \frac{\text{PNa}_3 \times \text{PNa}_3 \times 100/1000}{V \times G\%} \times 100$$

式中：PNa₃——标准液100ml中的Na⁺克分子数，即0.001；

PNa₃——供试液100ml中的Na⁺读数；

W——供试品称重(g)； \bar{W} ——平均片重(g)；

V——供试液取用量(ml)，G——标示量(g)

醋酸氧铈锌沉淀测定法^[11]：取供试品0.25~0.5g，精密称定，置坩埚中。供试品如系液体，应先蒸干，然后炽灼炭化，加冰醋酸2~3g，无钠水适量溶出，过滤于100

ml锥瓶中,并用无钠水适量充分洗涤坩埚及滤渣。滤洗合并并蒸发浓缩至约1 ml时,放冷,加醋酸氧铀锌试液^[10] 10 ml,混匀,放置沉淀,移置于预在105℃干燥恒重的4*垂熔坩埚中抽滤。锥瓶用醋酸氧铀锌试液每次2 ml洗5次,洗液均每次转用以洗垂熔坩埚中的沉淀并抽干;然后再用醋酸氧铀锌的乙醇饱和滤液每次2 ml,依法再洗5次,最后用乙醚每次2 ml,如洗再洗5~7次。挥干,置分析天秤盘上平衡10分钟,精密称定;隔数分钟后再称至恒重,即得(每1 g的 $\text{NaZn}(\text{UO}_2)_3(\text{CH}_3\text{COO})_9 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 相当于14.95 mg的Na)。

四、试药与试液

质检工作中所使用的有关试药及试液等,不论标明文献出处与否,均按《中国药典1977年版》规定;有关的名词、术语及符号等也同。本文中药典未予收载到的试药及试液列之如下。

醋酸氧铀锌钠 $[\text{NaZn}(\text{UO}_2)_3(\text{CH}_3\text{COO})_9 \cdot 6\text{H}_2\text{O}=1541.09]$ ^[11];按药典规定配制醋酸氧铀锌试液,将两液混和后,加入半颗米粒大小的氯化钠晶体1颗为晶母,放置24小时后滤出。滤液即试液,滤晶即本品,凉干,即得。

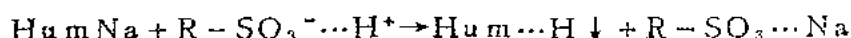
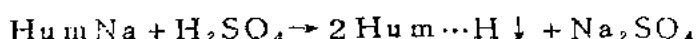
明胶氯化钠试液^[13];取明胶1 g,置盛水50 ml的烧杯中,在热水浴中热溶后,加氯化钠10 g,搅溶,添加水至100 ml,即得。

讨 论

一、工艺方面

(一)在未经讨论制备工艺问题之前,一个首先值得提的问题是,我厂的产品是腐植酸还是木素酸?“绪言”中曾列举到的有关文献^[2,3],各家对腐植酸化学结构的见解,均纷说不一,可见“腐植酸”本身一词,要作为化学单体存在,便难以得到化学上的承认的。至于“木素酸”这个名称,是1978年冬,我厂与江西工学院协作,研究流化床提取腐植酸工艺的汇报会上,有人提议命名的。意思是由于我厂的腐植酸是来自于马尾松植物,又是从造纸黑液中提出的,因而是木质素,又因它是呈酸性,为区别于一般木质素计,故名木素酸。就木质素本身来说,其化学结构图解,也仍有多家之说,互有争论^[14],因此难作依据。据我们近来有组织的作系统药理药化研究的初步体会,我厂腐植酸的成分是异常复杂的,是有酚性物、有机酸、萜酸、内酯、香豆精、糖及还原性物等混杂的大复合体^[15],并非单一的化学纯物质。众所周知,腐植酸存在于煤炭、草炭、泥炭及制糖、制酱和造纸的废液等中^[1],另据中国科学院化学研究所的分析,我们认为仍维持我厂原来的命名“腐植酸”,而不改为“木素酸”是比较妥当的。

(二)我厂腐植酸的提取工艺沿革,分有三个阶段,即酸沉、固定床树脂交换及流化床树脂交换。由于我厂黑液中的腐植酸是以钠盐的形式存在故采用置换,掉钠,利用腐植酸不溶于酸、水的原理,从而使其从酸性的水溶液中沉析出来。而黄腐酸由于其具有酸,碱相的均溶性,则残存于母液中,从而予以分离,进行有机溶剂提取获得。三种工艺的理论根据均系据之于此。



开始采用的是酸沉。酸可以是硫酸也可以是盐酸，但我们习惯是用硫酸。腐植酸在黑液中的含量是4%，因此24吨黑液可提取腐植酸约1吨。酸的用量，据经验数据，1吨腐植酸约需耗酸1吨，当黑液中的PH值下降到2~3时，腐植酸可以基本上沉析下来。但本法所得的产品杂质多，工艺周期长，并难以利用母液中的黄腐酸。因而研究试用具强交换性能的阳离子交换树脂进行脱钠，获得满意，杂质少，纯度高。根据是利用树脂对钠离子的交换势大于阴离子树脂（R-SO₃⁻·H）上氢离子的交换势，使腐植酸钠中可解离的Na⁺，与树脂上可解离的H⁺进行交换，从而使腐植酸沉淀下来。由于氢式树脂中的H⁺，尚具有对其它金属离子的可交换性，因在交换Na⁺的同时，也交换黑液中的其它金属离子，当黑液中的Na⁺逐渐交换罄尽时，树脂中尚余有可解离的H⁺继续解离，与母液中的其它金属离子继续进行交换，因而使所需的黄腐酸纯度相应地提高。

在此机理上，我厂采用了固定床树脂交换提取腐植酸。即以内装732*阳离子树脂（-SO₃⁻型）75Kg的交换柱，每次输进黑液22.5Kg进行静态交换。但是静态交换毕竟是静态，不能流动连续不断交换，交换时间虽仅约3~4分钟，但当树脂老化失效时，便得停止交换进行树脂再生。而此再生作业，一个交换柱便得费时3~4小时。因此仍嫌周期长，交换容量小，对我厂日排黑液20~25吨的容量无法适应。因又在这个基础上，与江西工学院协作，研究流化床交换工艺如文献〔7〕，经小试（日处1吨黑液）成功之后，扩大中试设计安装，全部处理日排黑液。目前已按装完成，正在试车，运转正常，等待鉴定。

（三）黄腐酸的提取，目前还处于上法小试，溶剂提取中得到的产品，经目前我们的实验研究表明，仍是复杂的有机复合体〔15〕。也曾经小型试用过活性炭吸附和吸附树脂（14*及16*）柱层，结果均不理想。前者是采用炭吸附碱洗脱〔16〕，结果得不到我们方法中的甲钠部分，制剂（注射剂）澄明度不到一个月即变浑。而后的树脂柱层，稀碱洗脱，含量很低，无实用价值。但是必须指出的，是这二种方法均未作深入细致的研究。据目前我们的研究，以硅胶或氧化铝等为支持剂，上样后，选择适宜的有机溶剂梯度洗脱，经薄层层析追踪，可以分出很多种单体来（将于以后报导）。显示了黄腐酸的提纯分离，采用柱层析工艺是可行的，但必须与溶剂提取互相结合。

（四）本文工艺得到的黄腐酸粗液，有未知物的沉淀经常析出，虽经一再过滤，一俟放置，又复析出。在制备浓缩过程中，此种沉淀物能及时地大量析出，但过滤后浓缩，又同样析出。必须反复多次，至浓度达Be'10以上时，始渐终止。浓缩液经醇沉后，有不少黑色胶状物析出，除溶于碱液中外，不溶于其它溶媒中。此物如若处理不彻底，会给制剂产品（尤以注射剂为甚）久贮后，带来严重的澄明不好后果而析出黑点。处理方法是多次醇沉及水沉，上清液抽滤时必须采用纸浆、滑石多滤材，始能将该种黑色微粒沉淀吸附除去。最近，作者发现，用盐酸调其溶液为PH=1~2时，此种沉淀物能及时大量凝集析出，从而有利于产品的制备。但此沉淀物如何？有无生理活性，是否为前面绪言中叙及到的，转化而成的棕黑腐植酸？限于时间，难作深入研究，仅从制剂学

的要求视其为杂质，予以废弃。

二、鉴别方面

(一) 腐植酸类物质的鉴别，据手头资料所及均未介绍到确切可靠的专属性方法。本文所订者同样感到不够满意，尤以棕黑腐植酸为然，黄腐酸的重氮化反应，是基于酸类化合物与重氮盐类试剂偶合生成具有不同颜色的偶氮染料而设⁽¹⁷⁾，是芳胺与酸类的通性⁽¹⁸⁾，仍非专属性。友人李茂林氏发现刚果红对黄腐酸乙钠有变色（深咖啡色）作用，碘试液对之能褪色⁽¹⁹⁾，但是否即能区分甲钠与乙钠，限于时间，未经验证。刚果红原系酸度指示剂。PH 3~5 时，变色由兰→红⁽⁹⁾，是否属酸碱度的变化问题，值得忖度。碘的退色，是否由于吸附作用？仍需研究。

(二) 薄层层析鉴别腐植酸，看来可取。前面暂订的鉴别标准中的薄析图谱，绘录如下（图 2—5），供参考。

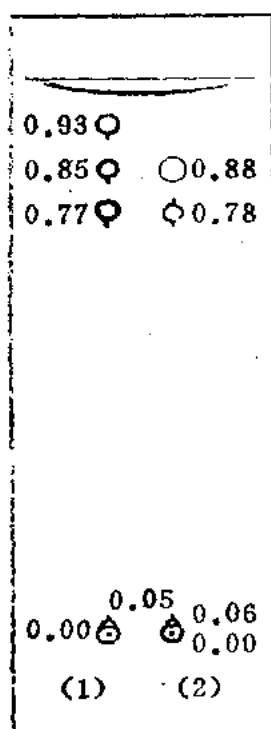


图 2.
硅胶 G 板。

样：(1) 药用腐植酸；
(2) 医用腐植酸钠片。
苯：乙醚：丙酮：甲醇
(3:2:1.5:1)

$K_3Fe(CN)_6-FeCl_3$ 拖尾，原点呈棕色。
高斑有时不清。

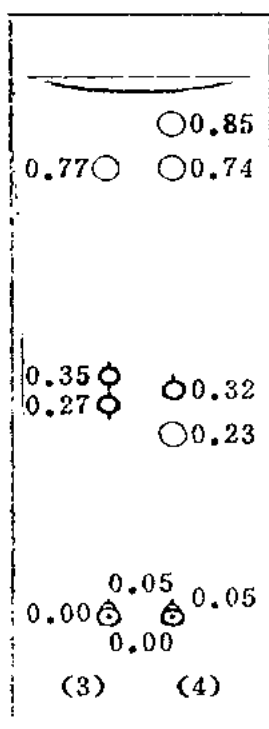


图 3.
硅胶 G 板。

样：(3) 黄腐酸钠；
(4) 黄腐酸糖浆。
石油醚：乙酸乙酯：甲醇
(3:2:1)

$K_3Fe(CN)_6-FeCl_3$ 拖尾，原点棕色，中
斑有时不成圆点。

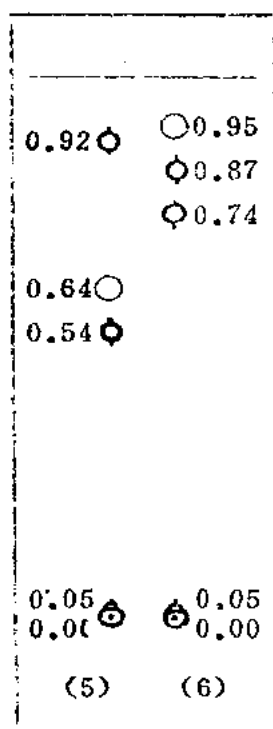


图 4.
硅胶 G 板。

样：(5) 黄腐酸甲钠；
(6) 黄腐酸甲钠针。
正丁醇：乙醚：冰醋酸
(1.5:3:2g++)。

$K_3Fe(CN)_6-FeCl_3$ 拖尾，原点棕色，
斑点有时不清。

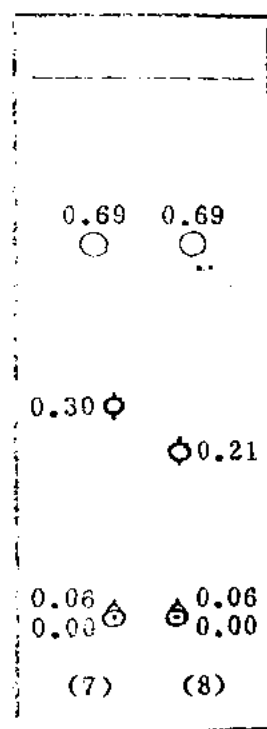


图 5.
硅胶 G 板。

样：(7) 黄腐酸乙钠；
(8) 黄腐酸乙钠针。
正己烷：氯仿：甲醇：冰醋酸
(2:2:1:3g++)。
拖尾特征，线中斑点
不清；中斑色浓；原
点棕色。

图谱表明,对于各产品的鉴别,均有其专一的特殊性,从中可以识别不同产品的不同斑点特征。作为定性鉴别,暂时可以借用;但作为正式定型,则远为不足。实验中发现,斑点的重显,Rf值的定位,均因吸附剂的批号不同,制板批次不同,以及活化程度等的不同有关;其次是展开剂也未寻找妥当。致使斑点有时候难以辨认,重复不了。前已言及,据目前我们所知,棕黑腐酸以及黄腐酸成分均很复杂,是由多种单体混合而成的复合体;而上述图谱呈现的寥寥无几的斑点(尤以黄腐酸乙钠及其制剂为甚),很难说明其特性。因此,对于本法的鉴别,仍有待于深入的研究,作为暂时过渡,可以采用。

(三)纸片点滴显色反应,作者的大胆尝试,但远非满意。目的是供条件有限的实验室初步预试。显然,它不能代表专属鉴别,但是却能说明酸性物质的反应^(8,13),如能细致辨认,各个产品的兰色斑点中,斑缘斑心尚有各种不同的颜色夹杂出现,可资区别。本文则限于时间,未作足够的实验观察,故难以文字标明定型。

三、检查方面

(一)主要是包括杂质检查及生物测定两个方面。由于条件限制,生测除热原均每批进行外,其它(包括细菌)尚未开展。各产品的杂质检查。1978年度经我厂自检,其含存量如下列各表(表3—10)

表3 药用腐植酸杂质检查结果

项目	碱不溶物(%)	氯化物(%)	硫酸盐(%)	铁盐(%)	重金属(PPm)	砷盐(PPm)	干燥失重(%)	炽灼残渣(%)	磷酸盐(%)	锌盐(%)	镁盐(%)
批数	6	5	5	5		2	12	12	7	4	10
平均值	2.43	0.30	0.47	0.12	*	3.05	7.77	3.25	<0.02	0.08	0.011
±标准差	±1.07	±0.11	±0.05	±0.08		±0.00	±3.27	±0.06		±0.12	±0.007

* 因结果数据有误,故令空白。详见“讨论三(四)”中。

表4 医用腐钠片杂质检查结果

项目	1%液的PH值	氯化物(%)	硫酸盐(%)	铁盐(%)	重金属(PPm)	砷盐(PPm)	干燥失重(%)	炽灼残渣(%)	磷酸盐(%)	锌盐(%)	镁盐(%)
批数	17	13	13	13		10	15	16	7	12	3
平均值	7.30	0.43	0.87	0.13	*	1.38	14.84	10.40	0.014	0.025	0.005
±标准差	±0.56	±0.06	±0.05	±0.01		±1.33	±4.2	±1.42	±0.001	±0.0001	±0.0001

* 同表3。

表5

黄腐酸钠杂质检查结果

项目	2%溶液的PH值	氯化物(%)	硫酸盐(%)	铁盐(%)	重金属(PPm)	砷盐(PPm)	干燥失重(%)	炽灼残渣(%)	磷酸盐(%)	锌盐(%)	铝盐(%)	钙盐(%)	镁盐(%)
批数	4	4	4	4		4	7	7	3	4	4	3	4
平均值	5.00	3.08	1.23	0.08	*	0.00	20.98	15.28	0.003	0.45	0.35	0.03	0.05
±标准差	±0.82	±1.11	±1.15	±0.002		±0.0	±8.60	±5.92	±0.001	±1.26	±0.69	±0.04	±0.02

* 同表3。

表6

黄腐酸糖浆检查结果

项目	PH值	比重	折光率(n_D^{25})
批数	3	14	20
平均值±标准差	3.72±0.26	1.1830±0.008	1.4071±0.0059

表7

黄腐酸甲钠杂质检查结果

项目	批数	平均值±标准差	项目	批数	平均值±标准差
2.5%溶液的PH值	3	5.5±1.5	蛋白质	1	0
氯化物(%)	3	0.75±0.09	鞣质	1	0
硫酸盐(%)	3	0.70±0.82	干燥失重(%)	2	10.68±2.8
铁盐(%)	2	0.58±0.77	炽灼残渣(%)	2	17.39±1.4
钾盐(%)			磷酸盐(%)	3	$5.3 \times 10^{-3} \pm 4.9 \times 10^{-3}$
钙盐(%)	1	8.2×10^{-5}	硅酸盐(%)		
草酸盐	1	0	锌盐(%)	2	0.06±0.07
重金属(PPm)		*	铝盐(%)	2	$1.1 \times 10^{-3} \pm 1.2 \times 10^{-3}$
砷盐(PPm)	1	0	镁盐(%)	2	0.023±0.026

* 同表3。

表 8

黄腐酸甲钠注射液杂质检查结果

项 目	批 数	平 均 值 ± 标 准 差	项 目	批 数	平 均 值 ± 标 准 差
PH 值	10	6.72±0.26	蛋 白 质		
氯化物 (%)	8	0.08±0.02	鞣 质		
硫酸盐 (%)	9	0.16±0.002	磷酸盐 (%)	3	
铁 盐 (%)	8	$1.6 \times 10^{-3} \pm 2.0 \times 10^{-4}$	炽灼残 ³ 渣 (%)	10	0.69±0.12
钾 盐 (%)	4	0.00±0.0	硅 酸 盐 (%)	3	$5.0 \times 10^{-3} \pm 3.7 \times 10^{-4}$
钙 盐 (%)	3	$6.19 \times 10^{-5} \pm 0.00$	锌 盐 (%)	4	$4.5 \times 10^{-4} \pm 6 \times 10^{-5}$
草 酸 盐			铝 盐 (%)	8	$1.1 \times 10^{-4} \pm 1.3 \times 10^{-5}$
重 金 属 (PPm)		*	镁 盐 (%)	7	$8.58 \times 10^{-3} \pm 2.1 \times 10^{-4}$
砷 盐 (PPm)					

* 同表 3。

表 9

黄腐酸乙钠杂质检查结果

项 目	批 数	平 均 值 ± 标 准 差	项 目	批 数	平 均 值 ± 标 准 差
2.5%溶液的PH值	4	5.02±1.06	蛋 白 质	2	0
氯化物 (%)	4	4.21±2.62	鞣 质	2	0
硫酸盐 (%)	4	1.87±2.02	干 燥 失 重 (%)	5	15.57±7.09
铁 盐 (%)	3	0.66±0.74	炽灼残 ³ 渣 (%)	5	12.43±7.49
钾 盐 (%)		--	磷酸盐 (%)	2	$5.5 \times 10^{-3} \pm 5 \times 10^{-4}$
钙 盐 (%)	3	$8.6 \times 10^{-4} \pm 1.8 \times 10^{-4}$	硅 酸 盐 (%)	1	0.0125
草 酸 盐	2	0	锌 盐 (%)	2	$7.4 \times 10^{-3} \pm 6.5 \times 10^{-3}$
重 金 属 (PPm)		*	铝 盐 (%)	2	$1.4 \times 10^{-2} \pm 8.4 \times 10^{-3}$
砷 盐 (PPm)	3	0.37±0.65	镁 盐 (%)	3	$1.9 \times 10^{-2} \pm 1.1 \times 10^{-3}$

* 同表 3。

表10

黄腐酸乙钠注射液杂质检查结果

项 目	批数	平均值 ± 标准差	项 目	批数	平均值 ± 标准差
PH 值	14	4.70±0.05	蛋 白 质		
氯化物 (%)	14	0.15±0.05	鞣 质		
硫酸盐 (%)	14	0.02±0.001	炽灼残 ⁹ 渣 (%)	14	0.62±0.31
铁 盐 (%)	10	$8 \times 10^{-4} \pm 5.2 \times 10^{-5}$	磷酸盐 (%)	6	$7.5 \times 10^{-5} \pm 2.6 \times 10^{-6}$
钾 盐 (%)	4	0.00±0.0	硅 酸 盐 (%)	3	$7.5 \times 10^{-5} \pm 5.1 \times 10^{-4}$
钙 盐 (%)	10	$1.67 \times 10^{-4} \pm 4.6 \times 10^{-5}$	锌 盐 (%)	10	$1.48 \times 10^{-3} \pm 2.8 \times 10^{-4}$
草 酸 盐			铝 盐 (%)	6	0.00±0.0
重 金 属 (PPm)		*	镁 盐 (%)	10	0.04±0.002
砷 盐 (PPm)	6	0.00±0.0			

* 同表3。

(二) 送外单位检查产品无机物杂质的结果如表11—12。

表11

全南腐植酸* 无机杂质离子光谱半定量分析结果

分析单位：江西省地质局中心实验室

日期：1976.5.

元 素	含存量 (%)	元 素	含存量 (%)	元 素	含存量 (%)	元 素	含存量 (%)	元 素	含存量 (%)
铍 Be		铅 Pb	0.01	铁 Fe	0.15	锂 Li		镍 Ni	0.0001
砷 As		锡 Sn	0.002	铟 In		镉 Cd		锶 Sr	
硼 B	0.002	镁 Mg	0.03	铋 Bi		铜 Cu	0.015	钙 Ca	0.045
磷 P		硅 Si	0.5	铝 Al	0.3	银 Ag	0.002	钾 K	
锑 Sb	0.002	钨 W		钛 Ti	0.01	钠 Na	>0.2	铬 Cr	
锗 Ge		镓 Ga		钼 Mo	0.003	锌 Zn	0.002	钡 Ba	0.001
钽 Ta		铪 Yb		钒 V		锆 Zr			
锰 Mn	0.005	铌 Nb		钇 Y		钴 Co			

* 送检样品为酸沉法制品

表12

全南腐植酸制剂无机杂质离子光谱分析报告

分析单位：江西省有色冶金研究所分析室

日期：1979.7.5.

元 素 制剂名称	黄腐 酸糖 浆	医 用 腐 钠 片	黄腐 酸甲 钠针	黄腐 酸乙 钠针	元 素 制剂名称	黄腐 酸糖 浆	医 用 腐 钠 片	黄腐 酸甲 钠针	黄腐 酸乙 钠针	元 素 制剂名称	黄腐 酸糖 浆	医 用 腐 钠 片	黄腐 酸甲 钠针	黄腐 酸乙 钠针
铍 Be	无	无	无	无	铀 U	无	无	无	无	镱 Yb	无	无	无	无
砷 As	无	无	无	无	镓 Ga	无	无	无	无	钠 Na	大	大	大	大
碲 Te	无	无	无	无	钨 W	无	无	无	无	镧 La	无	无	无	无
硒 Se	无	无	无	无	铁 Fe	微	小	痕	痕	锌 Zn	无	无	无	无
金 Au	无	无	无	无	铟 In	无	无	无	无	钪 Sc	无	无	无	无
硅 Si	大	大	小	大	镍 Ni	无	无	无	无	银 Ag	无	无	无	无
磷 P	无	无	无	无	铋 Bi	无	无	无	无	钴 Co	无	无	无	无
锑 Sb	无	无	无	无	铝 Al	微	小~ 大	微	小	铼 Re	无	无	无	无
铪 Hf	无	无	无	无	钛 Ti	痕	微	痕	微	钾 K	无	无	无	无
锗 Ge	无	无	无	无	铌 Nb	无	无	无	无	铷 Rb	无	无	无	无
钽 Ta	无	无	无	无	钼 Mo	无	无	无	无	钙 Ca	微	小	无	小
铊 Tl	无	无	无	无	钒 V	无	痕	无	无	铬 Cr	无	无	痕	无
锰 Mn	痕	痕	痕	微	钇 Y	无	无	无	无	铯 Cs	无	无	无	无
铅 Pb	无	无	无	无	铈 Ce	无	无	无	无	锂 Li	无	无	无	无
锡 Sn	无	无	无	无	铜 Cu	无	无	痕	无	锶 Sr	无	无	痕	痕
镁 Mg	痕	小	微	微~ 小	镉 Cd	无	无	无	无	钡 Ba	无	痕	痕	无
钍 Th	无	无	无	无	锆 Zr	无	无	无	无					

痕：<0.01；微：0.01~0.1%；小：0.1~1%；大：>1%；无：<灵敏度。

(三)从上述各表看，不论是自检或外检，总的印象是，有害无机物的残存是稀微的，基本符合药典的限度范围。硅酸盐的检出，我们的自检与冶金研究所的检出有出入；但我们认定外检是正确的，而且地质中心实验室的检出也应属大量。在我们的产品制备过程中，过滤的慢速，我们就曾怀疑到这点。之所以检出稀微，可能是方法问题。考虑到药典收载的有关药品，一般少有这个项目列入，因此在前述暂订标准中予以了删

除。现外检已经检出，这就不能不引起我们的注意，必需研究，找出妥适方法列入，并在工艺上予以解决。至于锌、铝、镁等，自检外检均属微量，药典限度允许，故不予以收列。但是否妥善，仍有待于讨论。

(四) 上述自检表中曾予注明提到的重金属问题，在以往我们的内部资料中，检出血都非常高，一段时期使我们无法得到解释。自冶金研究所检来的报告后，仔细经过核查，发现是检出操作所致。症结在于检出结果时，不是视其产生的颜色，而是在420 μ m波长下检其光电比色。说是“比色”，实际却是比浊。由于样品经过炽灼之后，残存的无机盐，已形成水中难溶的络合盐，当制成检液时，便出现各种不同程度的浑浊，在光电比色计中通过滤光片或单色光器时，获得的光谱实际就是浑浊度，致使检出的结果时高时低，而且都是异常的偏高，从而铸成大错。上述表中未填出数据，其因在此，毫无参考价值。自从找出原因纠正之后，目前检出的数据，均在本文暂订的标准之下。

(五) 此外，除上述杂质项目之外，还有什么项目需要增删？值得讨论。有的资料^[16,20]标准尚订有放射量：总 α 放射性 $<2.3 \times 10^{-9}$ 居里/公斤，总 β 放射性 $<14.6 \times 10^{-9}$ 居里/公斤。我们之所以未订，是考虑到我厂的产品是来自于针叶树木材，而非来自于煤炭、草炭、泥炭等地下资源。但是否妥贴，仍须商榷。

四、含量测定方面

(一) 我厂一九七八年度产品，经用重量法测定腐植酸、黄腐酸含量，用两种测钠法测定总钠含量的结果如下表。

表13 棕黑腐植酸、黄腐酸类药品含量、总钠的测定结果

药 品		腐植酸 (含量%)	医用腐 钠 片 (标示量%)	黄腐酸 钠(含 量%)	黄腐酸 甲钠 (含量%)	黄腐酸 甲钠针 (标示量%)	黄腐酸 乙钠 (含量%)	黄腐酸 乙钠针 (标示量%)
腐植 酸 基 量	批 数	12	16	7	5	8	5	10
	平均值	89.23	100.60	7.12	77.14	99.68	71.29	93.24
	±标准差	±3.49	±4.17	± 12.27	±6.19	±12.36	±9.76	±10.63
总含 钠量 (基 质)	批 数			3	2	6		13
	平均值			4.36	3.82	8.99		8.17
	±标准差			±1.1	±0.63	±1.39		±1.87

(二) 腐植酸类物质的含量测定方法，据我们的实践经验，一直未找到妥适可靠的方法。根据手头资料^[1,2,5,16,20,21]所及，总的不外是重量法、容量法及比色法三者。重量法有直接称重及炽灼称重两种，容量法则是重铬酸氧化反滴定一法，比色法有直接比色、硝化比色、碱化比色及重氮化比色等四种。所有这些方法都有一定的缺陷。

重量法的直接称重，抓到物质就是腐植酸，炽灼称重被烧掉的也都是腐植酸，这显然是不妥的。氧化容量法，在理论上确是适用于不少物质的定量，但腐植酸毕竟不是纯物质（限于目前的一般通称），连化学组成、分子量、结构都没有搞清，怎么能定量计算？当然，方法中有一个碳比值常数，但由于它是一个多成分的混合物，不但各地产品的碳比值有区异，即使是同地甚至是同批产品，混合不均匀，也会出现差距的。这点，在我们的实验室中得到了证实，在同一个样品的数份中，操作条件是一致，结果得出的数据却差异达到 $\pm 30 \sim 40\%$ ，个别还达到一倍以上（碳比值是按前述科学院化研所给我们分析的0.6322）。一九七八年十一月间在河南浉池召开的全国腐植酸医药座谈会小组讨论会上，也有的单位提出与我们同样感受的这个问题。因此，在我们的工作中，一直没有采用过这个方法。比色法可能问题更多，首先是基准物，其次是条件。条件涉及的范围便更广，行者皆知，为省篇幅计，不拟赘述。我们采用过重氮化比色法，重现性很差，而且条件很难掌握，与室温的高低有很大关系。

（三）据上，我们目前采用的是炽灼重量法。虽然明知其不合理，但其重现性较好，在目前未找到更好的方法之前，也只有姑且采用。在我们现时的研究工作中，含量测定方法的寻找是一个重点。设想是自样品中分离出一个具生理活性，并系主要成分的单体来，通过各项有关的理化鉴定，确认其属已知物质后，即以此为基准物，定其在产品中的含量数，再探索检出的定量方法，从而付之实用。通过此一研究，以此为契机，再行设计探讨生产工艺的研究，期使产品能更为纯化、稳定、提高疗效而予以定型报批。

（四）我厂腐植酸钠结合钠的测定，上述推荐的仪器分析及沉淀反应分析均可适用。表13有的产品之所以未填数据者，系由于仪器以后始购置，沉淀反应分析则由于一段时间中断了试药，致使无法开展工作，取不到数据所致。仪器分析快速准确，简单经济。化学分析操作繁琐，试药昂贵，操作如不细致，能造成很大的误差。但二者最后的准确度如何，仍然系之于样品处理的妥善与否。主要是炭化温度，过高，将为钠焰而被损失，反之，炭化不完全，则钠又难以溶出，造致偏低。其次则是溶出钠的酸浓度，也仍然值得推敲。

以上报告，很不成熟，不妥之处尚望指正。

参 考 文 献

- 〔1〕上海化工学院煤炭化工专业：《腐植酸类肥料》，1975.6.，内部资料。
- 〔2〕扎费诺尔矿务局卫生处、科技处：《扎煤科技简讯，腐植酸钠专辑》，1977.10.，
- 〔3〕煤炭部综合利用局：《国外腐植酸类物质的研究和应用概况》，1979.1.。
- 〔4〕丘万洪、徐中和：“黄腐植酸钠治疗急性兰尾炎84例初步总结”，《江西腐植酸》，2/1979，P51。
- 〔5〕八一垦殖场职工医院内科等：“腐植酸钠治疗急性胃肠炎六十五例”，《江西腐植酸》，1/1979，P.78。
- 〔6〕全南县人民医院科研小组：“腐植酸钠对肺炎疗效的临床观察”，《江西腐植酸》，2/1979，P.53。
- 〔7〕江西工学院化工系无机化工教研组：“流化床离子交换法处理造纸黑液回收腐

- 植酸的研究报告”，《江西腐植酸》，1/1979，P.1。
- (8)上海药物研究所：《中草药有效成分的提取和分离》，1972.，上海人民出版社。
- (9)卫生部药典委员会：《中国药典1977年版》二部，1979.，人民卫生出版社。
- (10)广州药检所：《农村中草药制剂技术》，1978.，2次修订本，人民卫生出版社。
- (11)江西省卫生局防疫组：《卫生防疫检验（水质分析）》，1972.，内部资料。
- (12)卫生部：《中国药典1953年版》，1954.，人民卫生出版社。
- (13)中国科学院药物研究所：《中草药有效成分的研究（第一分册）》，1972.，人民卫生出版社。
- (14)《制浆造纸化学，上册，制浆与造纸》，轻工业出版社（注：本书失去扉页，作者及出版年月无法查考）。
- (15)杨义方、朱昌星等：“马尾松造纸黑液中腐植酸的研究 I.化学成分预试及薄层层析”，1979.9.，待发表。
- (16)河南省偃师县科委、卫生局、医院：《科学实验（医药专辑）》，1978.。
- (17)林启寿：《中草药成分化学》，1977.，P.163，科学出版社。
- (18)沅阳药学院主编：《有机化学》，1978.，P.300，人民卫生出版社。
- (19)湖南省郴州地区卫生学校李茂林老师，1979年2月4日与作者的私人通信。
- (20)石家庄市卫生局科技情报站：《医药科技经验交流（资料18）》，1977.9.。
- (21)石油化工部：《腐植酸铵肥料分析方法编制说明》，1977.6.，内部资料。

（来源：江西腐植酸，1980，1：56-76）

腐植酸钠治疗烧伤病人 34 例疗效观察

宁夏石炭井矿务局总机修厂卫生所

近几年来，我们采用腐植酸钠治疗烧伤病人34例，收到一定疗效，现将治疗结果报告如下：

病 例 选 择

本组34例中男26例，女8例。年龄：最大50岁，最小1.5岁。烧伤原因：钢水烫伤3例，铁水烫伤6例，开水烫伤11例，食油烫伤3例，火烧伤1例，电弧光烧伤1例，其它烧伤9例。烧伤部位：头面部2例，躯干部4例，四肢部28例。

治 疗 方 法

一、治疗前用生理盐水冲洗创面，将

水泡剪破，去除泡皮，露出创面。清创后用10%腐植酸钠水溶液，每日数次局涂。在换药过程中，如发现局部出现结痂旧痂，即停止换药待愈合。如有感染时，药痂出现松动，就必须去除松动的旧痂，清创补药。

采取上述治疗方法，34例烧伤病人中，治愈31例占91%，好转1例占2.9%。无效2例占5.8%。在34例病人中，有3例住所治疗，有6例家庭病床治疗，其它25例均在门诊治疗。在34例病人的治疗过程中，除3例因创面感染，适当用几天抗菌素外，其它病例均未用其它药。

(尹效荣整理)

(来源：煤矿医学，1980，1：48)

腐植酸钠治疗宫颈炎200例疗效观察分析

本院妇产科 左国贞 王德静 屈新月 李小苏

我们试用的腐植酸及其盐类黄、棕、黑腐植酸三酸分离及净化“腐植酸钠制药”。由河南省巩县药厂提供原药，经本院制成20%腐植酸钠水溶液（黄腐酸钠）对子宫颈炎进行治疗。

一、治疗前的检查及临床诊断的标准

（一）按肉眼所见，根据宫颈炎的糜烂面大小而分为三度：

1. I度（轻度）：糜烂面不超过宫颈面积的1/3。

2. II度（中度）：糜烂面积不超过宫颈面积的1/3~2/3。

3. III度（重度）：糜烂面积占宫颈面积2/3以上。

（二）按病变性质分四型：

1. 单纯型糜烂；2. 颗粒型糜烂；3. 乳突型糜烂；4. 混和型糜烂。

二、凡治疗前均先检查阴道分泌物的清洁度及阴道细胞学检查，凡二度以上的糜烂，要进行阴道镜检查，有可疑癌者都作宫颈活体组织检查，在治疗过程中多次用阴道镜观察表面组织修复及转归。

三、治疗情况：

（一）先用1/5000P.P液冲洗阴道，用棉球拭干，露出清洁的糜烂面。

（二）用自制带线的消毒棉球，占20%黄腐酸钠水溶液送入阴道，紧贴在糜烂面上，嘱病人于24小时后自己牵线拉出棉球，隔天换药一次，五次为一疗程，于经期则停止治疗，治疗二个疗程无效的即停止，改用其他疗法，好转有效的继续治疗。

四、疗效标准：

（一）痊愈：宫颈糜烂面完全消失，表面光滑，覆以新生上皮，自觉症状完全消失。

（二）好转：宫颈糜烂，面积缩小，变浅，尚有少许分泌物，自觉症状减轻。

（三）无效：宫颈糜烂面积与治疗前无变化，自觉症状无改变。

五、疗效观察：

我科于1979年元月~1980年三月应用黄腐酸钠治疗慢性宫颈炎共300例，仅将随访过的200例结果分析如下：

（一）疗程与疗效的关系（表I）

表I 疗程与疗效的关系

疗 程	治 愈		好 转		失 效		总 数	
	例 数	%	例 数	%	例 数	%	例 数	%
一 疗 程	106	53%	72	36%	0		178	89%
二 疗 程	16	8%	4	2%	0		20	10%
三 疗 程	2	1%	0		0		2	1%
总 计	124	62%	76	38%	0	%	200	100%

200例采用20%黄腐酸钠治疗,一般用药三次,局部充血及红肿减退,分泌物明显减少,溃疡面出现新生肉芽组织,个别病例用药一、二次后,症状消失,糜烂面覆一层新生上皮组织,宫颈光滑痊愈,大部分病例多

为治疗1个或2个疗程,有的病例虽然是Ⅰ度但在分型上为颗粒型或乳突型,则疗程较长,乳头型糜烂则治疗效果较差,须要改用其它方法。

(二) 糜烂程度与疗效的关系(表Ⅱ)

表Ⅱ 糜 烂 程 度 与 疗 效 的 关 系

糜 烂 分 度	治 愈		好 转		失 败		总 数	
	例 数	%	例 数	%	例 数	%	例 数	%
Ⅰ 度	74	37.5%	17	8.5%	0		91	45.5%
Ⅱ 度	42	21%	40	20%	0		82	41%
Ⅲ 度	8	4%	19	9.5%	0		27	13.5%
总 计	124	62%	76	38%	0	%	200	100%

病情的轻重度与疗效有很大关系,治疗过程中,Ⅰ度疗效最好,治愈74例占39%;Ⅱ度次之,治愈42例占21%;Ⅲ度病例较

少,治愈8例占4%。总治愈率占62.2%,好转率占37.8%。

(三) 糜烂类型与疗效的关系(表Ⅲ)

表Ⅲ 糜 烂 类 型 与 疗 效 的 关 系

糜 烂 分 型	治 愈		好 转		失 败		总 数	
	例 数	%	例 数	%	例 数	%	例 数	%
单 纯 型	92	46%	39	19.5%	0		131	65.5%
颗 粒 型	20	10%	22	11%	0		42	21%
乳 头 型	12	6%	13	6.5%	0		25	12.5%
混 合 型	0		2	1%	0		2	1%
总 计	124	62%	76	38%	0	%	200	100%

单纯型糜烂治愈92例占46%;颗粒型糜烂治愈20例占10%;乳突型糜烂治愈12例占6%;混合型例较少,有待今后进行观察。

(四) 对合并有阴道炎的病例,经治疗大部分病例同时治愈。

(五) 用药后第二天观察多数在阴道宫颈部有一层白色薄膜或一层黑痂自行脱落敷于表面上,下面的糜烂面清洁肉芽生长良好,根据这种情况认为它有刺激作用及吸附

力,敛涩力,对创面有保护作用,减少渗出,促进毛细血管的再生,使局部创面得到良好血液供应,促使肉芽新陈代谢和蛋白的合成,加速伤口愈合。

小 结

1. 用黄腐酸钠治疗宫颈炎,对糜烂面浅的疗效显著,治愈率高而治愈时间短。

(下转194页)

(上接192页)

2. 用黄腐酸钠治疗,不但显效快,排液少,而未发现不良后果,一般都见好转,只有少数的好转后进步不快再佐以其他疗法以加速治疗。

3. 只有极少数病人反映上药后一、二天之内出现有下坠感,三天后自行消失。

4. 此法简便易行,无特殊要求,可以推广应用。通过治疗宫颈炎为防癌变提供较好的线索。

5. 我们使用时间短,病例不多,认识肤浅,今后继续探讨。

参 考 文 献

1. 国外腐植酸类物的研究和应用,煤炭部综合利用局
附:腐植酸的医药应用及实验研究。1979年元月
2. 腐植酸钠治疗慢性宫颈炎115例疗效观察 乌鲁木齐
市卫生局妇女病普查普治协作组 1979年
3. 腐植酸医药应用资料汇编
黑龙江省孔兹诺尔矿务局职工医院 1977年
4. 药用腐植酸钠在临床上的应用简况 1979年

(来源:河南医学院学报,1980,3:191-192+194)

黄腐酸钠治疗急性胃及十二指肠出血与初步实验研究

北京同仁医院腐植酸研究室内科消化组
军事医学科学院二所一室
中国科学院化学研究所

内容提要 应用黄腐酸钠治急性胃及十二指肠出血患者 122 例, 治疗后 117 例出血停止, 有效率 95.9%, 无死亡。粪潜血平均阴转时间 5.6 天。用 10 只狗作实验, 每只静脉给药 160 mg, 30 分钟后 TEG 显示 r+K 值缩短, 血栓弹性 ma 略有增强, 血小板数变化不大。初步提示该药能加速凝血过程。

应用近代医学方法治疗大量上消化道出血, 死亡率 20~60%^[1-4]。为探索更多药源, 疗效好的止血药, 于 1977~1979 年应用风化煤提取的黄腐酸钠 (Sodium Fulvate, 简称 SF) 治疗急性胃及十二指肠出血住院患者 122 例, 与以云南白药为主的中药止血粉 (简称止血粉组) 治疗的 140 例比较, 并以血栓弹力图 (简称 TEG) 观察狗实验前后的变化, 现分述如下:

一般资料

122 例中男 101 例, 女 21 例, 年龄自 15~83 岁, 10~19 岁 11 例 (9.0%), 20~49 岁 71 例 (58.2%), 50~83 岁 40 例 (32.8%)。其中呕血 51 例

表 1 122 例估计失血量

失血量	<500ml	500~<1000	1000~<1500	1500~<2000	2000~3000	共计
呕血	5	2	1	2	1	11
便血	33	15	9	2	1	60
呕便血	5	20	18	3	5	51
共计	43	37	28	7	7	122

表 2 两组病情比较

组别		最低血色素(克%)			失血程度		
		<6	6~10	>10	重	中	轻
SF 组	例数	23	41	58	23	50	49
	%	18.9	33.6	47.5	18.9	41.0	40.1
止血粉组	例数	29	40	71	23	37	80
	%	20.7	28.6	50.7	16.5	26.4	57.1

(41.8%), 呕血 11 例 (9.0%), 便血 60 例 (49.2%), 估计出血量 (见表 1)。血色素降至 10 克% 以下 64 例 (52.5%), 低于 6 克% 23 例 (18.9%)。根据心率、血色素、有无晕厥、休克, 并参考出血量综合判断失血程度^[5], 属中度及重度者 73 例 (59.8%) (表 2)。87 例作了纤维胃镜, 80 例作钡餐胃肠造影, 确诊为溃疡病 79 例 (64.8%) (表 3)。

表 3 两组最后诊断

组别	病名	溃疡病	应激性溃疡	胃炎	胃粘膜脱落	食道、胃、肝、胆	十二指肠憩室	胃底静脉曲张	贲门粘膜撕裂症	原因不明	共计
SF 组		79	2	21	4	6	0	4	1	5	122
止血粉组		82	0	6	16	8	3	0	0	25	140

治疗方法

凡初步排除肝硬变食道静脉曲张破裂出血的急性上消化道出血患者, 皆首选 SF 治疗, 除 11 例在入院前曾用止血西药 1~2 次, 余 111 例未并用任何止血药。10 例因大量血涌吐而出, 只能静点 SF, 其余 112 例皆用 2% SF 每日 60 ml 分三次口服, 有 79 例并用 SF 肌注或静点, 肌注每次 16 mg, 每日二次, 静点为 200~600 mg 加于 500~1500 ml 葡萄糖中 (表 4)。止血粉组每日服药 2~3 次, 每次 3 克, 两组判断病情标准及禁食补液输血皆相同。治疗后一天内大出血不止者为无效。34 例平均禁食 2.3 天, 81 例平均补

表 4 不地地区 SF 的疗效

组别	例数	有效	无效	有效率 %
巩县水剂	33	33	0	100.0
巩县(水剂加针剂)	47	44	3	93.6
巩县水剂加大同针剂	32	31	1	96.9
大同针剂	10	9	1	90.0

液时间 4.03 天, 24 例输血 200~2000 ml, 占血色素 <10 克%64 例中 37.5%。

疗效分析

122 例中, 一天内大出血停止 103 例 (84.4%), 二天内停止 14 例 (11.5%), 5 例无效, 止血有效 117 例 (95.9%)。粪潜血阴转时间 1~24 天, 一周内阴转 94 例 (77.0%), 平均阴转时间 5.6 天。止血粉组治疗后止血 133 (95.0%), 7 例无效, 粪潜血平均阴转时间 6.1 天。

实验研究

健康狗 10 只, 15 kg 左右, 应用 Hellige 血栓弹力图仪于用药前隔日描记全血 TEG 并测血小板各三次后, 每只给巩县 SF 160 mg/日静注, 第一天测药后 30 分及 6 小时 TEG、血小板, 第二天起只测 30 分 TEG、血小板, 用药四天, 比较 γ (反应时间)、K (凝血时间) 值, ma (Maximal amplitude) 反映纤维蛋白块的性质及坚固性的变化。用药前 $\gamma+K$ 平均 12' 53", ma 65.06, 第一天药后 30 分 $\gamma+K$ 平均 9' 54", ma 69.3, 两者 $P<0.01$, 6 小时 $\gamma+K$ 12' 32", ma 64.1, $P>0.05$, 第二天药后 30' $\gamma+K$ 10' 26" $P\leq 0.01$, ma 67.4, $P=0.1$, 第 3、4 天药后 $\gamma+K$ 变化较小, ma 无明显提高 (图 1-2)。用药前血小板 20~40 万/mm³, 药后平均 21~25 万/mm³。表明药后 30 分 $\gamma+K$ 显著缩短, 血栓弹性有提高。

讨论

1. <本草纲目> 记载: [石炭], 亦名乌金石、煤炭……主治妇女气血痛及金疮出血。[白善土]……主治女子月闭积聚, 血结, 治鼻衄吐血^[6]……。国内所用 SF 皆可从风化煤、泥炭、土壤中提取, 从临床及动物试验发现有活血化瘀以止血的功效, 说明 1500 年以前古人所用乌金石或白善土治病的有效成分就是腐植酸。

2. 由于原料来源及提取方法不同, 所得腐植酸

的结构也有一定差别。就本文所用巩县黄腐酸测得的结构表征: 含碳 55.23%、氢 2.32%、氮 0.75%、氧 38.35%, 各种官能团的含量分别为羧基、酚羟基、醇羟基、甲氧基、酮基各为 7.96、1.43、0.11、0.04、2.4 mEq/克。以沸点升高法测得数均分子量范围 250~4000, 平均分子量 1035, 用顺磁共振法测得自由基浓度 13.4×10^{17} 自旋/克。由于 SF 有多种极性基团, 因而对很多有机物有很强的吸附力, 其羧基和一部分酚羟基能与各种金属离子进行交换或络合, 酮基能形成氧化还原体系^[7]。

3. 近 10 年来, 国外对药物止血机理的研究有很大进展, 有些已进入分子水平^[8]。为探索 SF 的止血效果与机理, 选用能自动描记整个凝血过程的速度及凝血块坚固性变化的 TEG。其精确性高, 重复性好, 误差小^[9]。 γ 值相当于凝血活酶生成的时间, K 值相当于凝血酶形成的时间。Della Stanta 等首先提出 $\gamma+K$ 总值, 既受凝血第一相、也受凝血第二相的影响, 它反映凝血过程的缩短和延长, 比单纯 γ 值更敏感^[10]。实验结果表明, 第一、二天注射 SF 后 30 分, $\gamma+K$ 缩短非常显著, 10 只狗结果呈一致性, 说明凝血活酶及凝血酶生成时间明显加快, 第一天还伴有纤维蛋白凝块坚固性的显著提高, 初步证实 SF 能加速凝血而促进止血, ma 的增高, 可能对止血后预防再出血有一定帮助。6 小时后, TEG 回复至药前水平, 提示药物作用已趋消失, 第三、四天给同等剂量, 效果相应减弱, 但 4 只狗于停药 10 天后, 再注射 SF 160 mg, TEG 的 $\gamma+K$ 值又呈显著缩短, ma 亦出现明显增强, 提示 SF 是否起到动员体内凝血因子迅速参与凝血的作用。由于 TEG 不能区别使 $\gamma+K$ 缩短是通过 AHG、PTC、PTA 何者的作用, 因此 SF 使凝血速度加快, 是由于单一凝血因子的作用? 还是多个凝血因子的综合作用, 值得深入研究。本组 89 例注射给药者, 可能有全身性止血作用, 而 33 例轻度及中度出血者, 仅单用口服药物, 亦有止血疗效, 因此不能排除该药的局部止血作用, 鉴于它有较强的吸附力与胶体性, 是否能促进出血部位血小板的粘附作用, 以利于局部止血, 也值得研究。对血小板数有一过性减少趋势, 但无统计学意义。

4. 表 2 所示, SF 组与止血粉组病情有可比性, 两组止血有效率及粪潜血阴转时间皆无显著差异。云南白药的止血作用, 已由 Clive W 等的实验研究所证明^[11], SF 亦能显著缩短家兔凝血时间 (Lee-White 氏法), 就这方面的作用, SF 不低于云南白药, 而与临床观察相符。

5. Crook JN等观察768例上消化道出血患者,总死亡率29.0%,其中溃疡病出血的死亡率为16.0%^[12]。本组重型23例中,止血有效者18例,故重型出血的止血有效率为78.3%。无效5例,出血量皆为1000~3000 ml,血色素都低于6克%,且有重度失血性休克,收缩压低于60 mmHg。2例为溃疡病出血,经急诊手术后出院,2例为胃癌,加用多种中西药后血止出院,1例为肝癌引起大出血,加三腔管压迫止血,2月后死于肝昏迷。无1例因大出血而致死。可见对数小时内出血迅猛,伴重度休克者,应用SF治疗,部分病例可能止血,但特别要警惕可能无效的病例,必须严密观察病情,如6~12小时大出血不停,应积极采取其它措施,以免贻误时机。

6. 老年患者因合并心血管病,血管弹性差出血后死亡率高。60岁以上非手术组27例,死亡8例,死亡率30%,如除去肝硬变大出血死亡者,死亡率仍为22%^[13]。本组50岁以上伴有大出血28例,16例合并心血管病(57.1%),用SF治疗后止血26例,有效率92.9%,无1例死亡。

上消化道大出血患者死亡率的降低,是综合治疗的结果,如抗休克、止血药、维持血容量、适当补血等,本组死亡率的降低及实验研究表明,黄腐酸钠是一种有效的止血药。

7. 应用SF治疗后,多数有食欲恢复快,睡眠好。少数于空腹服药有恶心感。

参 考 文 献

- [1] Lamy JC. et al. *Chirurg* 101:756, 1975.
- [2] Villar HV et al. *Ann Surg* 185:367, 1977. [3] Hallenback GA. *Gastroenterology*, 59:784, 1970. [4] Snyder EN et al. *Am. J. Surgery*, 116:170, 1968.
- [5] 北京市同仁医院内科, *新医药杂志* 3:28, 1978. [6] 李时珍,《本草纲目》石部九卷,金石之三及上部七卷,土之一。[7] 应用腐植酸盐治疗人体疾病座谈会综合简报(内部资料)1976. [8] 李家增等, *输血及血液学*, vol 3:2 p 61, 1979. [9] Pietro De Nicola, *Thrombelastography*, p 102, 1957. [10] Hartert, H: f. *Klin. Med.* 153:423, 1955. [11] Clive W. et al. *Comparative Medicine East and West*, vol 5 No. 2 p 155-160, 1977. [12] Crook JN et al. *Ann Surgery* 175:771, 1972. [13] Frederic, C. G. et al. *The Amer. J. Surg.* vol 134:721, 1977.

(1979年11月6日收稿 1980年4月15日修回)

TREATMENT OF ACUTE HEMORRHAGE OF G-I TRACT WITH SODIUM FULVATE AND PRELIMINARY EXPERIMENTAL STUDY

Tong Ren Hospital Beijing et al.

122 cases of gastro-duodenal hemorrhage were treated with sodium fulvate. Bleeding was stopped in 117 cases after treatment. the effective rate was 95.9%. no death occurred. The stool became occult blood negative after 5-6 days in average. An experiment was carried out in 10 dogs. each of them was given intravenously 160 mg of sodium fulvate. 30 minutes later there was a shortened c+k value of coagulation. It is suggested preliminar that this drug may accelerate the coagulation process.

(来源:北京医学, 1980, 5: 261-263)

黄 腐 酸 钠 的 止 血 作 用

北京市药物研究所 刘耀祥 郝仙娣 张荫槐 杨 青

腐植酸(humic acid)是从天然褐煤、泥煤或风化煤中提取出来的一种大分子有机弱酸,是一组复杂的羟基羧基混合物。分子中含有芳香核,核与核之间由桥键联结,核上带有一个或几个活性基团。腐植酸的药理活性可能与这些活性基团有关^[1]。腐植酸依分子量不同,可分为黄腐酸、棕腐酸和黑腐酸。各种腐植酸的分子量差异很大,从200到 10^6 以至更高。

近年来,国内外对腐植酸的药理作用正进行广泛的研究,日益引起大家的重视。湛江医学院药理教研组^[2],解放军一九六医院曾对腐植酸的药理作用进行过一些研究工作。本文仅对黄腐酸钠的止血作用进行探讨,并与云南白药作了比较。

实验材料

1. 淀粉:浙江菱湖化工试剂厂生产,化学试剂,以0.9%氯化钠溶液配成2.4%溶液, pH 7.5。

2. 云南白药:云南白药厂生产,批号:740101-4。以上述淀粉溶液配成2.4%悬液, pH 7.5。供口服用。

3. 黄腐酸钠:由北京市同仁医院提供(河南巩县地区制品),以淀粉溶液配成2.4%溶液, pH 7.5,供口服用。

4. 0.4%黄腐酸钠注射液:由河南巩县人民医院自制。

5. 4%黄腐酸钠注射液:用河南巩县人民医院自制的0.4%黄腐酸钠注射液经浓缩、过滤、离心(2000转/分)制成4%黄腐酸钠溶液,供注射用。

实验方法

1. 大鼠出血时间的测定:根据Thienes的方法略加改变^[3]。大鼠用戊巴比妥钠(6 mg/100 g)腹腔注射。待麻醉后十字切开腹壁,充分暴露肝脏,用普通采血针在肝叶中央部位打一小孔,孔的大小及深度每次要一致。测定出血的方法:用干燥滤纸轻轻地在小孔上蘸血,每隔10秒钟蘸一次,观察滤纸上血斑的大小。第一次的血斑直径以1 cm为宜,直到血斑直径为1 mm以下为终点。记录出血时间。每只大鼠测三片肝叶。取其平均值。给药前及给药后1.5小时, 3.0小时各测

定1次。用灌胃法给药。给药剂量:黄腐酸钠、云南白药、对照组分别给予2.4%黄腐酸钠溶液1 ml/100 g, 2.4%云南白药悬液1 ml/100 g, 2.4%淀粉溶液1 ml/100 g。结果见表1。

表1 大鼠口服淀粉、云南白药和黄腐酸钠的出血时间比较

组 别	剂 量 mg/kg	出 血 时 间(秒)		
		给 药 前	给 药 后	
			1.5时	3时
淀 粉	240	65 ± 6	67 ± 6	65 ± 6
(鼠数)		(15)	(16)	(17)
云南白药	240	62 ± 5	45 ± 5 ^{a,c}	49 ± 6 ^c
(鼠数)		(15)	(12)	(17)
黄腐酸钠	240	66 ± 4	60 ± 7	45 ± 3 ^{b,d}
(鼠数)		(14)	(14)	(17)

a-给药前后对比 $P < 0.05$ c-与相应对照组对比 $P < 0.05$

b-给药前后对比 $P < 0.01$ d-与相应对照组对比 $P < 0.01$

2. 家兔凝血时间的测定:以戊巴比妥钠溶液30 mg/kg腹腔注射,麻醉后切开颈部,暴露并结扎一侧颈总动脉,插入1 mm × 80 mm 的耐高温聚乙烯输液管,取血1 ml,使血直接流入直径为10 mm 的小试管中,每次取血3管,迅速将试管放入 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ 水浴中保温。观察并记录凝血时间。第一管不用,第二管作参考管,以第三管的凝血时间为准。观察凝血时间的方法:取血2分钟后,每隔1分钟将第二管倾斜一次,待第二管中的血液接近凝固时再以同样方法取第三管,观察血液凝固的情况并每隔30秒钟观察一次,直至试管倾斜 90° 时血液不再流动为终点。记录凝血时间。结果见下表2。

结果与讨论

以上实验结果表明,黄腐酸钠具有明显地缩短出血时间和凝血时间的作用。

云南白药是我国著名传统止血药,Orle等对云南白药止血作用及凝血作用的研究也证明其具有显著的止血作用^[4,5]。本文将云南白药与黄腐酸钠进行比较,结果表明黄腐酸钠和云南白药的止血作用有些相似

表 2 家兔静脉注射黄腐酸钠对凝血时间的影响

组 别	动 物 数	剂 量 mg/kg	给药前(分)	给 药 后(分)			
				0.5时	1时	1.5时	2时
一 组	11	16	10.2	8.9±0.3 ^a	9.4±0.2 ^a	9.2±0.2 ^a	
二 组	8	160	10.3	9.4±0.3 ^a	8.7±0.3 ^a	8.8±0.2 ^a	9.0±0.3 ^b

a-给药前后对比 $P<0.01$ b-给药前后对比 $P<0.05$

黄腐酸钠的止血作用并非单纯是作用于出血局部引起血管收缩的结果^[2],可能对凝血机制中某些凝血因子具有一定影响,尚待进一步研究。

参 考 文 献

[1] 大同市利群制药厂实验室:国内外腐植酸药理实验概况,内部资

料, 1979

[2] 石油化学工业部化肥生产组编:腐植酸类肥料科技资料选编,下册, 704页,内部资料, 1977

[3] Theines C H: *Arch Intern pharmacodyn* 111:167, 1957

[4] Ogle C W et al: *Comp med East west* 5(2):155, 1977

[5] Ogle C W et al: *Amer J Chin med* 4(2):147, 1976

(来源:中国药学杂志, 1980, 9: 1-2)

高血压病治疗前后甲皱微循环的变化

附属同仁医院内科 袁申元 朱良湘 张国欣 张鸣晓

高血压病能引起心、脑、肾三个重要脏器微循环的异常，导致功能障碍。有效地降低血压，可减少心血管病的发病率和死亡率，延长生命。为研究高血压病微循环障碍在甲皱的表现，并探索降压药物治疗后甲皱微循环的变化，作者选用黄腐酸钾及其它确有降压疗效的中药、西药，治疗118例高血压病，观察治疗前后血压及甲皱微循环的变化。28例故中断治疗，现将90例研究资料总结如下：

一、一般资料：90例中，男66例，女24例，年龄31—60岁。工人占83.3%。病程1—5年20例，6—10年28例，11—15年29例，16—20年9例，21—25年3例，31年1例。按全国统一标准分期，高血压Ⅰ期21例，Ⅱ期65例，Ⅲ期4例，其中Ⅱ期占72.2%，3例合併严重心脏损害，2例合併脑血管病。

二、观察方法：治疗前详细询问症状、测血压。以碘钨灯聚光冷光源、用生物显微镜目镜8×、物镜4×及8×，检查左手无名指甲皱微循环，其顺序为：

1. 甲皱微循环外观（简称微循环），包括底色、管袢清晰度、紧张度、排列、有无渗血、畸形管袢数目、形态。
2. 血流：速度（掐秒表法）、状态。
3. 测量：动、静脉臂直径、每毫米中血管袢数目、血管袢长度、袢顶宽。
4. 刺激反应：毛细血管脆性试验、针刺反应、二次出血、束臂试验。

检查室温22—24℃，固定专人检查。

三、分组：随机分成三组。一组为黄腐酸钾组，用河南巩县制药厂生产的2%黄腐酸钾水剂，每日30—50ml一次口服。二组为黄腐酸钾併用复方降压片。三组中17例服中药降压补肾丸，20例服复方降压片，皆为常规治疗量。三组于同期进行治疗，不加用其他药物，连续用药4个月后全面复查。

四、微循环的变化及治疗效果：

1. 高血压病患者甲皱微循环所见：本组病例17项检查中，能以数字表示的14项指标，与我室所查100例正常成人的比较见表1。由于小动脉长期痉挛，引起微循环灌注不良，故动静脉臂直径应较正常明显纤细，但本组患者动静脉臂直径比为0.74，与正常人0.76比较，差别不大。血流速度比正常人明显减慢，血管清晰度、紧张度很差，血管畸形数显著高于正常，可能由于高血压患者，组织缺血缺氧，毛细血管代偿性延伸所致。此外束臂试验、毛细血管脆性试验及二次出血阳性百分率明显高于正常，亦提示毛细血管通透性的异常。

2. 降压疗效: 按全国统一标准评定, 一组33例, 降压显效8例, 有效19例, 无效6例, 有效率81.8%; 二组20例, 显效4例, 有效11例, 有效率75.0%; 三组显效6例, 有效19例, 有效率67.6% (表2), 经统计学处理, $P > 0.5$, 故三组降压疗效无显著性差异。

3. 本组高血压患者治疗后的甲皱微循环所见: 90例患者治疗四个月后, 伴随血压下降的同时, 可见血流速度加快, 血管袢畸形数减少, 其他项目的观察, 与治疗前比较无明显差异。评定标准: 血流速度比治疗前增快50%为显效, 增快25%为有效; 血管袢畸形数比治疗前降低20%为显效, 降低10%为有效; 不够上述标准者为无效。三组治疗后微循环对比结果见表3。血流速度皆有增快, 但经统计学处理, 三组无显著性差异。血管畸形数的减少在第一组的总有效率为87.9%, 第二、三组的有效率分别为55.0%、48.6%, 经统计学处理, $P < 0.001$, 有非常显著性差异。表明第一组经治疗后, 血管畸形数的减少, 显著优于其他两组。此外治疗前有6例甲皱血管袢不清楚, 以致无法测量, 治疗后管袢变清楚而可以测量。

五、讨论

1. 高血压病患者, 外周血管阻力增加, 故舒张压升高。Roger B. Hickler提出“微动脉半径是血管阻力的重要决定因素之一”^[1]。我们观察到高血压病患者动静脉臂直径明显细于正常, 说明了高血压病患者外周血管阻力的增高, 除微动脉痉挛所致外, 毛细血管直径变细, 亦是导致血管阻力增高的因素之一。经治疗后, 毛细血管直径虽未恢复正常, 但血流速度的加快, 使微循环血液灌注有所改善, 如果延长治疗时间, 在部分病例有可能使毛细血管直径得以恢复正常。由此提示, 微循环检查可以作为判断高血压病轻重程度的参考, 亦有助于疗效评定。

2. 腐植酸是一类含芳香结构、分子量大小不等、性质相似的酸性有机物, 广泛存在于土壤、泥炭、草炭、褐煤及风化煤中。据《本草纲目》记载^[2]: “……腐烂之古木、气味咸温无毒, 主治心腹痛, 止泄便脓血。蜈蚣咬者取腐木渍汁, 涂之, 凡手足掣痛, 不仁不随者, 朽木煮汤, 热渍痛处甚良。”这与近代关于腐植酸的来源及临床观察到它具有消炎、止血、镇痛等疗效十分近似, 说明早在1500年以前, 祖国医学就有应用腐植酸类物质治病的实践。近年来的研究表明, 腐植酸含有相当多的含氧活性基团, 主要有羧基、羟基、酚羟基和醌基, 其分子中的酚醌结构, 形成了一个氧化还原体系, 能加强体内多种氧化酶、过氧化酶、抗坏血酸氧化酶的活性, 从而加速细胞内呼吸, 促进组织的新陈代谢, 调节生理机能。第一组病人单独服用黄腐酸钾, 其降压疗效可达81.8%, 服药后的降压效果是在两周内逐渐显示的, 故可以初步否定它是交感神经节阻滞剂, 其降压作用与分子结构的关系, 尚未弄清。

3. 正常成人甲皱微循环可见有32%的畸形血管, 而高血压病患者的微血管畸形者高达75%, 血管袢呈扭曲、8字状、分枝状及鹿角状等各种畸形, 以便代偿而增加组织细胞与微血管的接触面积。应用降压药治疗后, 三组皆有畸形血管数的减少, 说明毛细血管的畸形是可逆的, 而非一成不变。I期患者微血管畸形的好转应较II、III期高血压病尤为明显, 惜本文各组病例太少, 不能阐明这一论点。表3显示第一组患者比其它两组畸形血管数显著减少, 初步提示黄腐酸钾在改善组织缺血缺氧状态方面, 可能优于其他两组所用的

药物。90例中，降压有效的同时，伴有血管畸形数减少者43例（占47.7%），两者皆无效者8例（占8.8%），两者一致者共51例，占56.5%（表4），提示了血压下降有效与毛细血管畸形数的减少之间有一定的相关性。

4. 由于在治疗的过程中，对微循环的影响因素较多，为进一步验证黄腐酸盐对微循环的作用，应用能静脉注射的黄腐酸钠针剂，以作者等为实验对象，并选用已知能改善微循环的药物654-Ⅱ进行对比。由于采用一次给药，立刻观察其对微循环的影响，故只选择了微血管流速、管袢长度、管袢数目及畸形血管数作为用药前后的观察指标。二种药物皆加于50%葡萄糖液20ml中，于5分钟内静脉推注。结果表明，二种药物注射后对微血管长度、数目及畸形血管数皆无明显改变，唯血流速度都有显著加快（表5）。黄腐酸钠10mg注射后，略感全身发热，持续20分钟，微血管流速增快于25分达高峰，维持时间60分；654-Ⅱ注射后，颜面潮红，血流速度增快持续时间较短。作者又观察了正常人肌注黄腐酸钠10mg后，其流速增快需2小时才达注射前近一倍，持续时间为3小时，试验结果与临床观察是一致的。654-Ⅱ是胆碱能神经阻滞剂，具有扩张小动脉、改善微循环的作用^[8]。从表5可见黄腐酸钠使微血管流速增快的作用不亚于654-Ⅱ。本文所用流速测定方法虽较粗（国内尚不具备测定流速的自动化装置），但在同样条件下连续观察比较，亦能提示黄腐酸钾（钠）能改善甲皱微循环的作用，尤其对高血压病患者的畸形血管数的减少，更为显著。它可能是一种作用于末梢的降压药，又具有活血、疏通微循环的作用，其机理尚需进一步探讨。

表 1 高血压病甲皱微循环的改变

项 目	组 别	正常人 (100例)	高血压病 (84例)
血管畸形数 (%)		32.0	75.0
血管袢数目 (条/mm)		8.14	9.0
血管袢长度 (mm)		0.29	0.23
血管袢顶宽 (μm)		24.66	25.59
动脉臂直径 (μm)		9.21	7.05
静脉臂直径 (μm)		12.08	9.58
血流速度 (mm/秒)		0.48	0.28
管袢清晰数 (%)		60.0	37.8
管袢整齐数 (%)		84.2	71.1
管袢紧张度正常 (%)		76.8	17.8
渗血阳性 (%)		6.4	8.9
束臂试验阳性 (%)		18.9	66.3
毛脆试验阳性 (%)		0	6.7
二次出血阳性 (%)		3.2	8.9

表 2

三组分期降压疗效

高血压分期	分 组 疗 效	一 组			二 组			三 组			共 计
		例数	显有效	有效率 %	例数	显有效	有效率 %	例数	显有效	有效率 %	
I		10	8	80.0	5	3	60.0	6	5	83.3	21
II		22	18	81.8	14	11	78.6	29	19	65.5	65
III		1	1		1	1		2	1		4
共 计		33	27	81.8	20	15	75.0	37	25	67.6	90

表 3

三组治疗后微循环改善比较

项 目	组 别 疗 效	一 组			二 组			三 组		
		显效	有效	有效率 %	显效	有效	有效率 %	显效	有效	有效率 %
畸形数减少		17	12	87.9	4	7	55.0	14	4	48.6
流速增快		19	4	69.7	10	2	60.0	19	4	62.2

表 4

畸形管袢减少与降压的关系

降 压	畸形管袢 减少	有 效		无 效		共 计	
有 效		43		24		67	
无 效		15		8		23	
共 计		58		32		90	

表 5

静注黄腐酸钠与654-Ⅱ对流速影响的比较

时 间 (分)	流 速 mm/秒	黄腐酸钠10mg		654-Ⅱ10mg		654-Ⅱ20mg	
注射前		0.54	100%	0.62	100%	0.56	100%
注射后 8分		0.74	137.03%	0.98	158.1%	0.88	157.1%
25分		1.06	196.3%	0.62	100%	0.96	171.4%
60分		0.52	96.3%	0.62	100%	0.20	35.7%

小 结

本文总结了应用北京Jy—I型眼科红宝石激光治疗机治疗眼底病的120例临床经验,着重对视网膜破口,尤其是黄斑部破口的疗效进行了分析。并对临床工作中所遇到的问题如治愈标准、激光调焦、并发症等进行了讨论。此外还对激光的眼部作用机理提出了粗浅的看法。文中会有不妥之处,仅供同道参考,并希批评指正。

参 考 文 献

1. 杨冠等:中华医学杂志;(1):45, 1973。
2. 济南市第二人民医院:激光对眼底病的治疗,内部资料1975年7月。
3. 首都医院眼科:激光治疗视网膜裂孔的临床观察,眼科资料汇编1976年11月。
4. L'Esperance FA.: Ocular photocoagulation, PP3—4, The CV Mosby Co, Saint Louis, 1975。
5. Noyori XS, et al; Arch. Ophthal, 72:254, 1964。

(来源:北京第二医学院学报, 1981, 1: 57-60+67)

黄腐酸钠治疗食管癌疗效初步观察

本院一附院肿瘤科 范魁生整理

黄腐酸钠在我国医疗卫生事业上的应用始于1970年,较普遍地应用则为1975年,多在基层卫生单位开展。为了观察黄腐酸钠对食管癌的疗效,我们在临床上进行了初步探讨,现将资料完整的8例患者试用情况小结如下。

材料和方法

药物,系由河南巩县孝义卫生院提供的2.5%黄腐酸钠溶液。给药方法,一律采用口服法,每次30—40ml,每天3次,连续用药3—4周后拍片对比,并转外科手术,以观察病理改变。本组共8例,其中获得手术切除食管标本者仅4例,其余4例,3例用药后病情恶化改为化疗,1例因病床所限转外院手术。

本组患者系78年8月收入院的,一般状况较好,年龄范围44—65岁,平均年龄为53.8岁;男7例,女1例,病理诊断均为鳞状细胞癌;X线分型,髓质型5例,蕈伞型2例,缩窄型1例。

近期疗效按下述标准评定。

治愈:X线拍片无病灶发现,自觉症状消失,食道拉网细胞学检查阴性。

显效:X线拍片病变长度缩小达50%以上,自觉症状消失或明显好转。

有效:X线拍片病变长度缩小不足50%,但较原始片子有进步,自觉症状较前有所好转。

稳定:X线拍片与入院时对比无明显改变,自觉症状较入院时稍好转或无变化。

恶化:X线拍片病变长度较入院时增加,或拍片对比病变无变化而症状明显恶化者。

每个患者的治疗情况见附表。

结 果

本组8例患者,口服药物的每日最低量为90ml,最高量为150ml;用药总量最少的为1800ml(45克),最高量为2700ml(67.5克)。治疗后症状无变化者5例,加重者3例;X线拍片无变化者4例,进展者4例。总之,稳定者4例,恶化者4例,未见到具有疗效的病例。

病理组织学上,获得的4例手术标本,均未见到药物所致的退行性变化。

治疗期间未观察到药物引起的主观不适表现,亦未看到血像、肝功等方面的付作用。

黄腐酸钠治疗食管癌简表

姓名	住院号	年龄	性别	病理类型	X片类型	药物(2.5%黄腐酸钠)			自觉症状		X光		用药后病理改变
						总量(ml)	用药天数	付反应	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
李××	194000	52	男	鳞癌	缩窄型(91157)	2700	30(90)	无	进食梗噎,吐粘痰,吃饭需用水泡,上腹饱胀	无变化	食管中段狭窄,充盈缺损长约4cm	食管中段狭窄,长约5cm较前进展	未手术改化疗
张××	193828	52	男	鳞癌	髓质型(91259)	2500	23(110)	无	下咽梗阻疼痛,吃饭需用水泡	无变化	食管中下段狭窄长约5—6cm	无变化	无改变
许××	194079	56	女	鳞癌	蕈伞型(91220)	2500	17(150)	无	下咽梗阻,吃饭需要水泡	无变化	食管下段偏侧性充盈缺损长约6cm	无变化	无改变
汤××	193695	46	男	鳞癌	髓质型(79670)	2000	20(100)	无	进食梗阻感,能吃饭	无变化	食管中下段偏侧性充盈性缺损长约6cm	无变化	无改变
黄××	193706	65	男	鳞癌	蕈伞型(91187)	1800	20(90)	无	下咽梗阻疼痛,咽逆,能吃饭	加重可以吃饭	食管中段狭窄长约5cm	病灶长6.5cm较前进展	未手术改化疗
苗××	194485	65	男	鳞癌	髓质型(91239)	2700	30(90)	无	下咽梗阻疼痛,能吃饭	加重只能吃流质	食管下段及贲门胃底癌	有所进展基本不通	未手术改化疗
陈××	194294	50	男	鳞癌	髓质型(91192)	2700	30(90)	无	下咽不利,进食梗阻感,伴有胸背痛,可吃普食	加重只能吃半流	食管下段充盈缺损管腔狭窄长约6cm	食管下段管腔较前狭窄	转外院治疗
侯××	193743	44	男	鳞癌	髓质型(91067)	2000	20(100)	无	咽下梗噎疼痛,可吃普食	无变化	食管中下段充盈缺损	无变化	无改变

讨 论

腐植酸是一无定形有机大分子化合物，以芳香环和稠环构成其基本支架，含有多种化学官能团，如羧基、酚羟基、醌基等，但它的结构仍未彻底阐明，尚在探讨中。

腐植酸类作为药物应用于临床，很早就见之于“本草纲目”，其中有用古衬板，腐木治病的记载，我国民间也有用卤水治疗食管癌的单方，腐木和卤水都含有腐植酸。国外开展腐植酸的研究约百余年的历史，他们在肿瘤方面的研究报告是很少的。

我院肿瘤药理组动物试验表明，黄腐酸钠对离体肿瘤细胞无作用，但在动物体内，则显示明确的抗肿瘤作用，因而，我院肿瘤药理组推测其可能为属于免疫型的抗肿瘤药物。

国内关于腐植酸在肿瘤临床方面的研究，已有散发报告，而每个报告的病例数都偏小，故需进一步扩大试验，以验证其可靠性。鉴于此我们选择了可手术的病例，让其先服黄腐酸钠溶液而后手术，探讨该药物的效果。试验的结果表明，本组病例均未显示确切的疗效，假如该药是通过增强免疫作用而抗肿瘤的，上述结果可能是正确反映了该药的疗效不佳。现代免疫学研究指出，免疗

只能消灭 $\leq 10^6$ 以下的肿瘤细胞，即只能使手术或放疗后的微小残余病灶消退，因而试图单用腐植酸治疗临床肿瘤，获得成功的机会可能是不多的。

近来文献报告免疗—化疗併用的方法，提高了临床治疗效果（当然，还有争论），所以我们设想可进一步探讨腐植酸与化疗的联合应用这一课题，这一工作正在进行中。

根据Gehan氏表判断新药的有效率，本文的病例数亦显不足，故不能现在就结论该药对食管癌完全无效；加之本组病例用药方法单一，时间较短，病理类型又均为鳞癌，因而改变给药方案，在其它病理类型进行再探讨，是否能取得有临床意义的阳性结果，尚需进一步证实。

参 考 文 献

1. 张翠沐等：黄腐酸钠之抗肿瘤及其对免疫功能影响的实验研究。（内部资料）
2. Georges Mathe, et al: Pharmacologic Factors and Manipulation of Immunity Systemic Adjuvants in Cancer Therapy, Cancer Treat. Rep. 62, 1613—1621. 1978.
3. 孙燕：抗肿瘤新药的临床试用方法，中华肿瘤杂志 2, 150—155, 1980.

（来源：河南医学院学报，1981，1：321—322）

黄腐酸治疗食管癌前病变观察

中国科学院生物物理研究所 薛宏基 包德坚 丁 华

鹤壁市肿瘤防治研究委员会 常中和 陈化民

食管癌是常见恶性肿瘤之一。动物实验和临床观察表明^{1—3}，食管上皮重度增生属于癌前病变。我们认为，治疗重增或其它癌前病变，使其停止发展或向正常转归，是降低食管癌发病率的重要环节之一。1975年以来，我国开始应用腐植酸在临床上治疗多种疾病，对肿瘤病人也已试用，疗效尚待肯定。关于腐植酸的抗癌作用及其药理研究，国内外仅见零星报道^{4—7, 11}。本文报告在食管癌高发区，用黄腐酸对27例食管癌前病变患者，两年来的治疗观察结果。

方法与指标

治疗对象 27名食管癌前病变患者是1977年11月在鹤壁市郊区鹿楼公社细胞学普查中发现的，其中男17名，女10名；年龄31~40岁3名，41~50岁5名，51~60岁13名，61~70岁5名，71~80岁1名。27例均经细胞病理学检查确诊，其中重度增生Ⅰ级10名，重度增生Ⅱ级11名，近癌6名。

药物和给药方法：

腐植酸(Humic acid)是一种天然有机化合物，它广泛分布在土壤、低级煤碳和江海湖泊的沉积物中。有些风化煤中，含有一种含量较高的水溶性低分子的腐植酸称为黄腐酸(Fulvic acid)。本组药物黄腐酸由鹤壁市第一人民医院制药厂提供。该

药以河南省林县风化煤为原料，经粉碎、干燥，过80目筛孔，以一份煤粉与4~5倍量处理的氢式强酸性型阳离子交换树脂混合，加蒸馏水振荡或搅拌1~3小时，黄腐酸逐渐溶出，沉淀后把固液两相分开，此时黄腐酸在水溶液中，加NaOH调PH 5~6，配制2%浓度即可供口服。自1978年4月7日开始口服黄腐酸制剂，每日早晚各一次，每次15毫升（日剂量相当于黄腐酸钠600毫克），于1979年3月作第一次复查，1980年3月作第二次复查，连续服药近二年，未用过其它药物。

观察方法和疗效评定指标 在服药后分别作细胞学检查和细胞显微分光光度计(MSP)测定，以细胞学检查作为治疗评定的主要方法。

1、细胞学检查：采用双腔管带摩擦气囊采集食管细胞。涂片中的食管鳞状上皮和腺上皮细胞，经巴氏染色后，根据细胞形态特征，特别是核的改变，分别诊为正常、轻度增生、重度增生Ⅰ级、重度增生Ⅱ级、近癌和早期癌六级。

2、MSP测定：将同一患者的食管细胞涂片，作Feulgen染色，然后在OlymPusATV型细胞显微分光光度计进行测定。每例选50个大而深染的细胞核，采用一波长二光区法，测定细胞核的DNA相对含量，并确定细胞中六倍体范围细胞核的比例(6C%)，大于八倍体细胞核的比例(>8C%)和倍体

胞核的比例 (An%) 等指标, 通过这些较为客观的定量化指标, 进一步作细胞学的对照观察与分析。

3、评定疗效标准: 根据服药后细胞学检查结果, 参照MSP测定结果, 凡鳞上皮或腺上皮较服药前细胞病理学病变程度下降一级者评为好转, 维持不变者评为稳定, 升高一级者评为进展, 由重度增生进展为癌者评为癌变。

结果分析与讨论

1、27例食管癌前病变患者, 经过连续二年用表1 治疗结果评定分析

	重增 I 级		重增 II 级		近 癌		计	
	例	%	例	%	例	%	例	%
好转	4	40.4	36.3	1	16.7	9	33.3	
稳定	6	60.6	54.5	4	66.6	16	59.3	
进展					1	16.7	1	3.7
癌变								
其它			1	9.2			1	3.7

黄腐酸治疗后, 根据细胞学检查评定的治疗结果为: 好转9例, 稳定16例, 进展1例, 其它1例为非癌高血压死亡(表1)。从患者的细胞涂片镜下所见, 9例患者原来炎症较严重, 治疗后炎症细胞明显减少, 炎症显著好转; 从三个不同病变程度治疗效果来比较, 重增 I 级、II 级好转者各有三分之一, 其余均为稳定, 没有发生重度增生癌变; 近癌6例, 好转和

进展者各有1例, 表明由于恶化程度加深, 使其向正常转归较为困难。

2、患者服药后的食道上皮细胞平均DNA相对含量值的测定结果表明(表2), 有23例经过服药都有下降, 只有3例升高, 反映出多数患者治疗后DNA合成作用趋于减弱。采用数理统计方法, 对所有患者服药二年后与一年后DNA相对含量变化作t检验, 计算结果 $t=5.404 > t_{25, 0.001}=3.73$, 即 $P < 0.001$, 计算结果表明, 服药二年比服药一年DNA相对含量有显著性差异。从MSP测定计算获得的 \bar{M} 、 $6C\%$ 、 $>3C\%$ 和 An 等四个指标综合分析, 作出的诊断为: 有9例与细胞学诊断不符, 例3、7、8、13、21、27细胞学诊为重增, 但MSP测定诊为轻增, 从DNA合成作用趋于减弱考虑, 可能预后好转。另外例23、25、27, 从MSP测定结果表明病变较重, 在细胞群中发现有作为癌特征的高不整倍体, 这3例中有1例与细胞学诊断完全相符, 其余2例不符, 这是否反映病变在进展, 还有待于今后随访观察。遗憾的是27例食管癌前病变患者, 在治疗前均未作MSP测定, 而是无法作治疗前后对比。

国外曾有报道⁷, 用MSP观察药物对肿瘤的疗效, 认为MSP不但可以显示药物的作用程度, 而且还可以说明药物的作用机制。

3、自腐植酸试用于临床以来, 观察范围日益扩大, 并开始重视研究其药理作用, 发现确有一定的

表2 食道上皮细胞平均DNA相对含量测定

病例号	服药一年后		下降(-) 或 升高(+) %	病例号	服药二年后		下降(-) 或 升高(+) %
	M 值	M 值			M 值	M 值	
1	40.96	25.40	-36.0	15	45.65	39.54	-13.4
2	36.29	36.67	+1.1	16	38.17	40.33	+5.7
3	47.96	26.28	-45.0	17	37.22	41.69	+10.6
4	31.09	23.14	-25.5	18	35.09	34.86	-0.7
5	38.20	24.09	-34.7	19	37.73	33.95	-10
6	40.00	22.39	-44	20	42.21	(高血压死亡)	
7	49.84	28.01	-43.7	21	33.75	26.90	-20
8	34.42	26.45	-23	22	40.61	36.66	-9.7
9	45.47	41.20	-9.5	23	50.30	48.65	-3.3
10	50.86	33.56	-34.0	24	49.06	42.24	-13.8
11	34.13	33.49	-1.9	25	50.94	45.87	-9.9
12	47.70	46.55	-2.4	26	43.62	41.89	-3.9
13	45.37	30.26	-33.3	27	39.04	26.48	-32
14	43.20	25.17	-41.8				

消炎、止血功能, 对酶、内分泌和免疫反应也有一定影响。国外报道腐植酸有抗病毒的功能¹⁰⁻¹²并有报道给患Nemch-Keue腹水淋巴瘤或C roker肉瘤180只小鼠口服腐植酸后, 腹水量减少, 肿瘤细胞数减少, 肿瘤组织内部的核酸含量和组成有改变, 说明对核酸代谢有影响。基于这些线索, 我们试用黄腐酸治疗食管癌前病变, 对27例作了近二年的观察。患者普遍反应, 服药后自觉食欲、睡眠、体力等情况均有改善。细胞学检查和MSP测定结果表明, 部份患者治疗后有好转, 多数稳定, 一例有进展, 但无重度增生癌变。参照过去的文献报道³, 由重度增生的细胞学随访发现, 每年都有一定比例重度增生患者自然发展为癌。因此, 我们的试治观

察是一个值得注意的苗头,但这个观察结果缺乏严格的对照组,病例比较少,时间也比较短,目前还不能对药物疗效作明确的结论。鉴于在控制食管癌前病变方面现在还缺乏有效的药物,而黄腐酸不仅资源丰富,而且有一定的防治作用,我们将在今后治疗食管癌前病变方面,继续进行严格观察,并对其药理作用作较深入的研究。

〔本工作承杨怀华、赵丁轩、赵恒忠、林雪梅、刘彩玉等同志协助,并经沈琼教授复审涂片,审阅此稿,特此致谢〕

参 考 文 献

- 1、中国医学科学院林县食管癌防治研究队 河南林县人民医院:肿瘤防治研究 1 42 1974
- 2、河南省食管癌研究协作组:肿瘤防治研究 4 28 1974
- 3、中国医学科学分院第一研究室肿瘤组:肿瘤防治研究 2 6 1975
- 4、Zsindely Act al, AcTa Biol

Debr ecina 9 71 1971

5、Adamek W Proc Int Peat Conger 5th 417—429 1976

6、傅乃武 张立生 金兰平 郑平 薛宏基:腐植酸的抗肿瘤作用及其药理学研究(待发表)

7、Gehrig H-D· Stohr M Nather B· Goerttler KL u· Petrova L· Z Krebsforsch 80 37 1973

8、Klöcking R and SPrössig, m: EXPerientia 28 607—609 1972

9、Klöcking R· and SPrössig M, ZÄiley Mikrobiol 15 25—30 1975

10、Klöcking R thiel K—R SPrössig M, Proc Int Peat Conger 5th 1976

11、林志彬 王佩 孙曼琴 郑国统 丛铮北京医学院学报 3 210 1980

(1979年12月3日收稿)

(来源:河南医药, 1981, 1: 19-21)

泥炭腐植酸钠治疗大鼠实验性 胃溃疡的病理形态学观察^{*}

李彦 王景贵^{**}

锦州医学院

苏秉文

北京海淀医院

郑平 张德和 刘康德

中国科学院化学研究所

近年来,泥炭腐植酸钠(以下简称腐植酸)已开始应用于临床。北京海淀医院(1)应用腐植酸治疗胃溃疡已获得较为满意效果。为了进一步探讨腐植酸治疗胃溃疡的确切疗效及其作用机理,我们采用实验形态学方法研究了腐植酸治疗大鼠实验性胃溃疡的效果及其病理形态变化。现将工作结果报告于下。

实验材料和方法

以雌雄兼有成熟大鼠52只做为实验动物。按随机的原则,将动物分为实验组和对照组。两组动物均按同一方法、同一标准进行胃溃疡造型。即在学习兄弟单位先进经验基础上,用自制的小型动物胃溃疡造型器将动物胃壁造成化学创伤(胃溃疡)。具体方法是:将饥饿24小时的大白鼠用1%戊巴比妥钠按0.5~0.6ml/100g体重麻醉,仰卧位固定;在无菌条件下,从剑突向下做约2cm的腹部正中切口,暴露出胃部,在接近幽门的胃体部(正对胃小弯处),将造型器与胃体部的前后壁接触并轻轻固定之;此时与胃前壁直接接触的是造型器的玻璃管(内口径4.5mm),将纯冰醋酸0.07ml注入玻璃管内、不得溢漏、烧灼胃浆膜2分钟。随后用滤纸条吸干冰醋酸,生理盐水冲洗,再用滤纸条吸干,反复两次。去掉造型器、可见烧灼处浆膜灰白凝固。然后将大网膜复盖在胃损伤部表面上,缝合固定。常规闭合腹腔。

两组动物术后饲养条件基本一致,所不同者仅实验组动物每天经口灌入4%腐植酸两次,每次1ml,直至实验完了。本实验所用的泥炭腐植酸钠系北京制品。在术后11天将两组动物全部处死。

^{*}锦州医学院王德义、辽宁省防疫站刘淑清两同志协助工作,致谢。

^{**} 锦州医学院组胚教研室七九级研究生。

动物在取材前24小时禁食，只给糖水，用颈椎脱臼法处死。将10%甲醛液经口注入胃内4~6 ml，做取材前固定。5~10分钟后剖腹，暴露胃部，并分别在幽门及贲门部切断，将胃取出，沿胃大弯剪开，小心地水洗胃内容物，找到溃疡部，令溃疡面向上，将胃壁平敷在玻璃上。肉眼观察，测量溃疡之纵、横径，以判定溃疡之大小，并用超微量注射器将清水灌入溃疡凹陷处，以测定溃疡缺损部之容积。然后将胃溃疡部及其周围的正常组织切下，10%的甲醛液固定。石蜡连续切片，按H.E.法和Mallory氏法染色，观察胃溃疡部的组织病理变化。

实 验 结 果

一、解剖学观察结果

大白鼠胃体部经冰醋酸烧灼2分钟后，损伤处浆膜立即凝固，为苍白色圆形小区。术后2~3小时剖检胃损伤部时可见与浆膜烧灼处相对应的粘膜糜烂、出血；术后3天剖检时可见胃损伤处的粘膜已发生溃疡，溃疡的形状略呈圆形，周边稍有隆起，其直径约5 mm。因此按本法进行实验性胃溃疡造型是成功的。

术后11天，剖检了两组动物胃溃疡愈合的程度。对照组动物共剖检21例，均发现有胃溃疡，当然其愈合程度是不一的。按溃疡面的纵、横径来看，溃疡面小于1×1 mm者一例没有；溃疡面小于2×2 mm者仅有1例，占4.8%；溃疡面小于3×3 mm有8例占38.1%；溃疡面等于或大于3×3 mm者12例，占57.1%。但是当剖检实验组，即喂腐植酸组动物时，则发现胃溃疡的愈合程度显然好得多。在剖检的31例中，有6例已完全愈合，只能见到溃疡的痕迹，占19.6%，其余25例虽然尚有不同程度的胃溃疡，但其溃疡面一般是较小的。溃疡面小于1×1 mm者3例，占9.6%；溃疡面小于2×2 mm者13例，占41.6%；溃疡面小于3×3 mm者6例，占19.6%；溃疡面大于或等于3×3 mm者只有3例，仅占9.6%。

其次，我们测定了两组动物胃溃疡（凹陷部）的容积，其结果如表1所示。

表1 实验组与对照组动物胃溃疡平均容积（ml）的比较

组 别	例数	波 动 范 围	均 值 ± 标 准 误	t 值	P 值
对照组	21	0.005~0.021	0.0113±0.00011	7.532	P<0.001
实验组	31	0~0.01	0.0034±0.00048		

从表1可以看出，对照组动物胃溃疡的平均容积为0.0113ml，而实验组动物胃溃疡的平均容积则仅是0.0034ml。经统计学处理，两组动物胃溃疡的容积均值的差异是非常显著的（P<0.001）。因此，从胃溃疡缺损的程度来看，实验组动物胃溃疡愈合的程度比较对照组好得多。

为了判定腐植酸治疗实验性胃溃疡的确切效果，我们按溃疡愈合的程度特制定疗效判定标准于下。

1. 痊愈：（1）溃疡面残留痕迹或其纵、横径小于1×1 mm；（2）溃疡的容

积小于0.003ml。

2. 显效: (1) 溃疡面的纵、横径小于 $2 \times 2 \text{ mm}$; (2) 溃疡的容积小于0.005ml。

3. 有效: (1) 溃疡面的纵、横径小于 $3 \times 3 \text{ mm}$; (2) 溃疡的容积小于0.01ml。

4. 无效: (1) 溃疡面纵、横径等于或大于 $3 \times 3 \text{ mm}$; 溃疡的容积等于或大于0.01ml。

这里要强调的是, 在判定任一实验例的结果时, 必须符合某一疗效等级所要求的两项标准, 方能确定是属于该等级的治疗效果。

现将腐植酸治疗大鼠实验性胃溃疡的效果列表(2)于下。

表2 腐植酸治疗大鼠实验性胃溃疡效果的比较

组别	例数	痊愈		显效		有效		无效		总有效率 (%)
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
实验组	31	9	29.00	10	32.30	8	25.80	4	12.90	87.10
对照组	21					6	28.57	15	71.43	28.57

从表2可见, 实验组即腐植酸治疗组, 治愈者9例, 显效者10例, 有效者8例, 总有效率为87.10%。但对照组, 无一例达到痊愈或显效程度; 有效者即溃疡有所恢复者仅占28.57%。实验组的总有效率(87.10%)和对照组的“总有效率”(即自然有所修复者28.57%), 经统计学处理两者差异非常显著($P < 0.01$)。这说明腐植酸治疗实验性胃溃疡是有效的, 而且效果显著。

二、组织学观察

(一) 大鼠胃体部的组织结构

大鼠胃体部的胃壁可分为四层: 粘膜、粘膜下层、肌层和浆膜。粘膜较厚, 上皮细胞为柱状; 胃底腺占据整个固有层, 壁细胞较多位于腺体部和底部; 粘膜肌环行, 为平滑肌。粘膜下层由疏松结缔组织组成, 含有血管和神经, 厚薄不一, 常形成环形皱襞突入粘膜层。肌层由平滑肌组成可分为内环行和外纵行两层, 内环行肌较厚。浆膜较薄, 由间皮和疏松结缔组织组成(图1)。

(二) 对照组大鼠实验性胃溃疡的组织病理变化

为了观察大鼠胃壁经冰醋酸烧灼后的早期变化, 我们曾做些补充实验。观察术后3小时的大鼠胃灼伤部的组织切片标本, 可见胃粘膜出血, 胃底腺离散, 有的已崩溃, 腺细胞三五成群存在, 粘膜肌开始崩溃, 粘膜下层动、静脉血管变性、扩张, 并有血栓形成。肌层的肌纤维混浊肿胀, 肌浆呈细颗粒状。浆膜崩溃, 外有大网膜结缔组织包裹(图2)。

图3是用来表示大鼠胃壁各层经冰醋酸烧灼后直接受伤部分(斜线)的模式图。由于肌肉组织特别敏感, 粘膜肌和肌层直接遭受损伤部分的面积较为宽广, 而且除直接受伤部分崩溃消失外, 其邻接部分也引起肌纤维的变化(#)。

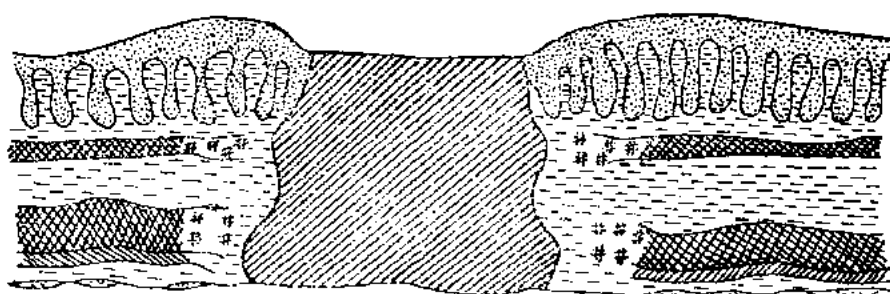


图3：大鼠胃壁各层经冰醋酸烧灼后直接受伤部分（斜线）模式图。

图4是术后3天的大鼠胃灼伤部的组织切片标本，可见有明显的胃溃疡，溃疡面的直径 $4,180\mu$ （ 4.18mm ）。溃疡周边部有炎症细胞浸润。溃疡部壁薄，粘膜上皮和胃底腺崩溃，残留有腺体的网状纤维空架，并有出血和渗出。粘膜肌及肌层均发生严重退化、崩溃，特别是粘膜肌的反应敏感，其断端超出溃疡区竟达 $1,545\mu$ 。根据这一组织学观察，再一次证明利用本法进行实验性胃溃疡造型是成功的。

我们共检查了16例对照组动物经冰醋酸灼伤后11天的组织切片标本。均发现有胃溃疡，溃疡大小不等，其底面的平均直径为 2829.2812μ 。溃疡周边部粘膜积极增生，突向溃疡的中心部，在断面上溃疡两侧增生粘膜间的平均距离为 2083.1750μ 。因此在镜下观察可见胃溃疡的底部宽阔而上口缩窄，其形状恰似小三角烧并状（图5）。

溃疡底部大致可分为坏死组织层及肉芽组织层（图6），坏死组织层炎症细胞浸润严重（图7）。如果详细观察可分为四层，如图8所示。最上层由少量炎症渗出物（白细胞、纤维素）复盖，其下方为一层混有大量炎症细胞的坏死组织（斜线）；第三层则是较新鲜的肉芽组织，由此逐渐过度为深部的陈旧的肉芽组织，即疤痕组织（M）。

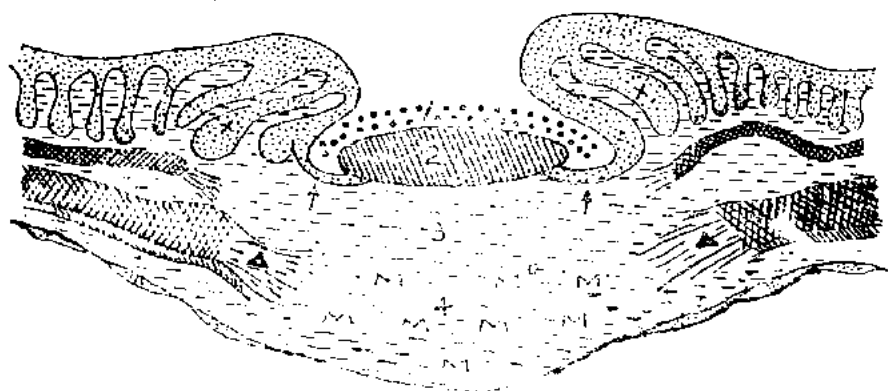


图8：大鼠胃壁经冰醋酸灼伤后11天的模式图

1. 渗出层（点线）； 2. 坏死层（斜线）； 3. 肉芽组织层（平行线）；
4. 疤痕组织层（M）； 5. 再生上皮（↑）； 6. 增生的胃底腺（×）；
7. 再生肌（△）。

从以上简要的说明,就可约略地获得大鼠胃壁化学灼伤后的变化及其溃疡形成的简单概念。兹再就胃粘膜上皮再生、胃底腺的增生、肌组织再生和肉芽组织的形成,分别说明于下。

胃粘膜上皮的再生 溃疡周边部残留的粘膜上皮积极增生变厚,再生的上皮细胞为柱状、立方乃至扁平形,排列为单层,沿溃疡表面爬行。在有的标本里,可见再生上皮嵌入即将脱落的坏死组织与新生肉芽组织之间,即在肉芽组织的表面上爬行(图8);有的再生上皮向肉芽组织内凹陷,形成新的胃腺。

胃腺的增生 在溃疡周边部的胃腺反应明显。腺细胞积极增生,腺体和腺腔变大,有的则深入到粘膜下层新生的肉芽组织里。再生腺的特点是:(1)腺上皮由主细胞组成,呈柱状,核圆形、染色质少,核膜、核仁清楚,细胞质内含有大量的酶原颗粒;(2)无盐酸细胞;(3)细胞分裂象较多见;(4)再生腺体较大,用mallory氏染色法染为金黄色,而旧有的胃底腺则呈暗红色。由于粘膜上皮及胃底腺过度增生致使此处胃粘膜由四周突向溃疡的中心部(图8)。

粘膜肌层肌纤维的再生 由于化学灼伤创口处粘膜肌层完全坏死、崩溃消失,在切面上可见两侧粘膜肌断端都有再生的新肌纤维,特点肌层较薄、肌纤维凌乱。

肌层中肌纤维的再生 在肌层的两断端处也可见到有新生的肌纤维,由它们组成的肌层较薄,再生肌纤维常平行排列突入肉芽组织中。

肉芽组织的形成 由于化学灼伤的结果,创伤中的各种组织完全坏死、崩溃消失,代之以新生的肉芽组织。肉芽组织开始是由创伤周边部邻接肌层上下的结缔组织的再生,继之则由创伤深部结缔组织的增生而共同参与形成的。肉芽组织(幼稚结缔组织)富有血管和细胞成分,增生得较快,逐渐将创伤中坏死组织推向胃内,结果此处胃壁侧主要由肉芽组织组成。深部的肉芽组织细胞成分和血管减少,新形成的胶原纤维束增多、并变粗,最后变为疤痕组织(图8)。

(三)实验组大鼠实验性胃溃疡的组织病理变化

根据镜下查检的结果来看,在27例实验组动物组织切片标本中有3例胃溃疡已完全愈合,其余24例动物胃溃疡愈合得也较快(图9)。在镜下观察各实验例残留的溃疡面虽然大小不一,但其平均直径(1680.426μ)较对照组各例溃疡面的平均直径(2829.281μ)小得多(表3)。经统计学处理两组均值相差非常显著($P<0.01$)。根据这一测定结果,再结合上述的肉眼观察,可以确认腐植酸确有促进胃溃疡愈合作用。

表3 实验组与对照组动物的胃溃疡面平均直径(μ)的比较

组别	例数	波动范围	均值±标准误差	t值	P值
对照组	16	1957~4120	2829.281 ± 144.862	4.688	$P<0.01$
实验组	27	0~4120	1680.426 ± 167.043		

实验组各例的胃溃疡底部各层组织的病理改变虽然程度不尽相同,但同对照组的相比,坏死组织大部游离或已脱落,溃疡面浅层炎症细胞浸润也比较轻微(图10、11)。实验组各例胃粘膜上皮增生得较快,由溃疡周边部沿肉芽组织表层爬行,上皮细胞由柱

状逐渐变为立方乃至扁平形,而且直接伸入到溃疡的中心部(图10)。甚至有的实验例胃壁的溃疡面几乎完全被再生的粘膜上皮所复盖(图11)。溃疡周边粘膜增生反应较对照组的明显,粘膜上皮和腺上皮积极增生,腺体变大、变粗(图11)。在有的实验例再生的胃底腺已伸入到粘膜下层(图12)。由于溃疡周边部粘膜增生较快,变厚、变宽,突向溃疡中心部。在有的实验例可见粘膜部两侧增生的胃粘膜已相愈合(图13)。

实验组动物各例胃溃疡在切片上两侧的粘膜增生区总长度的均值(1360.769μ)较对照组的均值(782.156μ)要大得多(表4)。两组均值的差异具有统计学意义,相差非常显著($P<0.01$)。由于实验组动物溃疡周边部粘膜增生得较快,致使在切片上溃疡部两侧的增生粘膜间距离的均值(1104.389μ)较对照组增生粘膜间距离的均值(2083.175μ)小得多(表5,图5、6、9、13)。两组的均值相差非常显著($P<0.01$)。这些观察结果说明腐植酸有促进粘膜增生和上皮再生的作用,从而加速了胃溃疡的愈合。

表4 实验组与对照组动物胃粘膜增生区总长度的均值(μ)的比较

组别	例数	波动范围	均值±标准误	t值	P值
对照组	16	515~1133	782.156 ± 51.332	2.945	$P<0.01$
实验组	26	515~3399	1360.769 ± 140.574		

表5 实验组与对照组动物增生粘膜间距离的均值(μ)的比较

组别	例数	波动范围	均值±标准误	t值	P值
对照组	16	1030~3399	2083.175 ± 155.874	3.6111	$P<0.01$
实验组	27	0~2987	1104.389 ± 186.003		

实验组动物各例胃溃疡粘膜肌断端间平均距离(3162.481μ)较对照组的粘膜肌断端间平均距离(4161.844μ)要小得多(表6),具有统计学意义($P<0.01$)。实验组两断端粘膜肌再生的总长度,其均值(576.037μ)较对照组的粘膜肌再生肌总长度的均值要大得多(表7),两组的均值相差非常显著($P<0.01$)。这说明实验组粘膜肌断端间距离同对照组的相比为短,乃是由粘膜肌再生得较快的结果(图14)。

表6 实验组与对照组动物粘膜肌断端间平均距离(μ)的比较

组别	例数	波动范围	均值±标准误	t值	P值
对照组	16	3090~5459	4161.844 ± 164.962	3.081	$P<0.01$
实验组	27	412~5356	3162.481 ± 228.316		

表7 实验组与对照组动物的粘膜肌再生长度(μ)的比较

组别	例数	波动范围	均值±标准误	t值	P值
对照组	16	154.5~618	299.344 ± 30.183	3.77	$P<0.01$
实验组	27	309~1648	576.037 ± 53.378		

实验组动物胃溃疡部肌层断端间平均距离(3143.407 μ)较对照组的胃溃疡肌层断端间距离的平均距离(4039.531 μ)为小,两组距离的均值经统计学处理 $P<0.01$,差异非常显著(表8)。实验组动物胃溃疡部肌层两断端的再生肌总长度的平均值(753.426 μ)较对照的肌层再生肌总长度的平均值(354.063 μ)大一倍以上,经统计学处理两者差异非常显著($P<0.01$)(表9)。这说明实验组溃疡部肌层两断端间距离较对照组的短,是由于肌层的肌纤维再生较快的结果。

综上所述,实验组动物胃溃疡愈合得较快,是与溃疡周边部粘膜积极的增生和肌组织迅速再生有密切关系。这说明腐植酸有促进组织再生作用。

表8 实验组与对照组动物的肌层断端间平均距离(μ)的比较

组别	例数	波动范围	均值±标准误	t值	P值
对照组	16	2472~6077	4039.531±220.302	2.814	$P<0.01$
实验组	27	1339~4944	3143.407±206.454		

表9 实验组与对照组动物胃肌层断端再生长度(μ)的比较

组别	例数	波动范围	均值±标准误	t值	P值
对照组	16	154.5~566.5	354.063±37.574	3.554	$P<0.001$
实验组	27	206~2163	753.426±83.205		

讨 论

一、腐植酸治疗实验性胃溃疡的效果

腐植酸是一类天然有机物。它是由植物腐败分解后形成的产物,广泛存在于土壤和低级煤中。腐植酸的化学结构复杂,是一种无定形的高分子化合物^[1]。在农业生产中曾用作肥料和刺激农作物生长。1975年以来,我国开始应用腐植酸于临床以治疗多种疾病^[2-4]。北京同仁医院腐植酸研究室等^[5]应用黄腐酸钠治疗急性胃及十二指肠出血获得较为满意的效果,对胃溃疡病人的治疗也开始试用腐植酸,但疗效尚未肯定。北京市海淀医院腐植酸研究组^[4]和石昆等^[6]应用棕腐植酸治疗胃溃疡已获得一定的效果。在动物实验方面,郭澄泓等^[6]报导总腐植酸提取物有阻止大白鼠胃溃疡形成的作用。但是在文献上尚未见有腐植酸治疗实验性胃溃疡的报告。为了证实腐植酸治疗胃溃疡的确切疗效,我们采用实验形态学方法,以纯冰醋酸烧灼大白鼠胃体部造成化学灼伤后,再用腐植酸进行了治疗。根据我们的观察,大鼠胃壁经冰醋酸灼伤后,损伤区各层组织相继发生变性、坏死,3天后可以形成典型的胃溃疡,看来本组所采用的胃溃疡造型方法是成功的。实验组大鼠是在胃部遭到化学灼伤后的当天即用腐植酸进行了治疗。在治疗后11天剖检胃壁时,发现在31例中有6例溃疡已愈合,只留有痕迹占19.6%,其余25例虽然尚有不同程度的溃疡存在,但大部分溃疡面是很小的,其纵横径小于 $2\times 2\text{mm}$ 者16例占64.0%。但是在对照组动物术后同一时期剖检时,在21例中没有一例胃溃疡达到

完全愈合的程度, 残留的溃疡面绝大部分都是较大的, 其纵横径小于 $2 \times 2 \text{ mm}$ 者仅有 1 例, 而溃疡面纵横径大于 $3 \times 3 \text{ mm}$ 者竟达 12 例之多, 占 57.1%。再从治疗的总效果来看, 腐植酸组的总有效率为 87.10%; 而对照组的“总有效率”即自然有所修复者, 仅占 28.57%。两组总有效率差异非常显著 ($P < 0.01$)。再从镜下观察结果来看, 在 27 例接受腐植酸治疗组动物切片标本中有 3 例胃溃疡完全愈合, 其余 24 例动物胃溃疡愈合程度也比对照组的好得多, 两组在镜下溃疡面的平均值的差异非常显著 ($P < 0.01$)。因此, 无论从肉眼观察或是从组织学观察, 都证明了腐植酸确有促进大鼠实验性胃溃疡愈合的作用, 而且效果较为显著。这为临床应用腐植酸治疗胃溃疡提供了实验资料。

二、腐植酸治疗胃溃疡的机理

文献上许多临床观察和动物实验证明, 腐植酸具有抗肿瘤^[1,2]、抗炎、抗病毒^[7,8]、止血^[9]和去腐生肌等^[9]作用, 因此利用这种天然药物可以治疗多种疾病。文献上^[2]报告, 腐植酸治疗外伤性溃疡、有比较明显的去腐生新功效。化脓性感染溃疡、外伤溃疡、麻疯溃疡、褥疮等, 经用腐植酸(湿敷)治疗, 都能很快地得到治愈。但是关于腐植酸治疗溃疡的机理在文献上很少有报导。这是一个很复杂的问题, 需要从多方面加以探讨。但从本实验的组织学观察结果来看, 腐植酸实验组动物同对照组相比, 最明显的特点是胃溃疡四周的粘膜过度的增生致使增生的粘膜迅速向溃疡中心生长, 从而加速了愈合。而溃疡四周粘膜过度的增生乃是由于上皮组织和腺组织积极再生的结果, 此外实验组动物肌组织再生也是比较快的。因此从形态学上来看, 我们认为腐植酸确有促进组织再生的作用, 因而可以加速胃溃疡的愈合。至于腐植酸为什么有促进组织再生作用的问题, 更需要进一步加以探讨。文献^[6]上认为腐植酸能够激活机体多种酶的活性, 从而加速组织内呼吸, 促进组织的新陈代谢。因此从这一点来看, 腐植酸在治疗中能起一种生物刺激剂的作用, 从而可促进细胞的增殖和组织再生。动物试验方面有人报导^[2]腐植酸有刺激甲状腺的作用, 而甲状腺素则能促进机体组织细胞氧化磷酸化过程, 从而也可加速其生长和发育。至于腐植酸治疗胃溃疡是否是由于局部接触的作用也是值得研究的。郭澄泓等^[6]用Shay氏的幽门结扎法给大鼠进行实验性胃溃疡造型。在结扎后立即口服或腹腔注射泥炭腐植酸提取物。结果发现由于给药途径不同, 对于阻止胃溃疡形成的结果是不同的, 即注射腐植酸可有较明显的阻止大鼠溃疡形成的作用, 而用同药灌胃, 则不能阻止溃疡的形成。这说明腐植酸阻止胃溃疡的形成不是由于局部的作用的结果。他们认为之所以能够阻止胃溃疡的形成, 是由于这种药物具有明显地抑制胃液和胃酸分泌的作用。从我们的实验结果来看, 利用经冰醋酸烧灼法给大鼠施以胃溃疡造型后立即灌以腐植酸, 并连续灌胃 11 天后剖检时, 发现所有实验例都发生过胃溃疡, 说明腐植酸没有局部阻止胃溃疡形成的作用, 然而, 如上所述腐植酸确有促进胃溃疡的愈合作用。至于腐植酸敷于胃溃疡创面上是否有利于溃疡的愈合的问题, 有待进一步探讨。

此外, 关于腐植酸有阻止胃溃疡出血作用在临床上和动物实验方面虽已有报导^[3], 但尚需深入地进行实验, 加以证实。

结 论

1、以 52 只成熟大鼠分两组做实验。实验组用纯冰醋酸行胃浆膜烧灼, 引起胃壁损伤

(胃溃疡), 术后每天灌以 2 ml 4 % 腐植酸。对照组也同样地施予胃壁烧灼术, 但不灌入腐植酸以资对照。本文报告了腐植酸治疗这种用化学药物引起胃溃疡的效果。

2、术后 11 天, 剖检实验组动物共 31 只, 发现有 6 例胃溃疡已愈合, 总有效率为 87.10%; 但在剖检的 21 例对照组动物中没有一例胃溃疡达到完全愈合的程度, 溃疡有一定修复者(即“总有效率”)仅占 28.57 %。两组有效率的差异非常显著 ($P < 0.01$)。

3、从组织学观察, 在 27 例腐植酸治疗组动物切片标本中有 3 例胃溃疡仅留痕迹, 其余实验例的胃溃疡愈合程度也较对照组的好得多。实验组动物在镜下溃疡面平均直径 (1680.426μ) 较对照组的平均直径 (2829.281μ) 小得多, 两者相差非常显著 ($P < 0.01$)。因此勿论从肉眼观察或组织学观察结果来看, 均提示腐植酸有促进大鼠实验性胃溃疡愈合的作用。

4、测定了两组动物胃溃疡在断面上两侧的粘膜增生区长度, 以及粘膜肌和肌层的再生肌的长度, 结果发现实验组动物粘膜增生区的长度、粘膜肌和肌层的再生肌的长度, 其平均值分别较对照组的大得多, 均有统计学意义。这说明腐植酸有促进粘膜组织和肌组织再生作用。

5、讨论了腐植酸治疗实验性胃溃疡的效果及其作用机理, 初步认为腐植酸有促进组织再生的作用, 因而可加速胃溃疡的愈合。

参 考 文 献

- [1] 付乃武等: 医用腐植酸学报, 第 4 期, 1~11, 1980。
- [2] 穆为凡等: 医用腐植酸学报, 第 3 期, 24~30, 1979。
- [3] 北京同仁医院腐植酸研究室内科消化组等: 北京医学, 第 2 卷, 第 5 期, 261~263, 1980。
- [4] 北京海淀医院腐植酸研究组: 腐植酸治疗胃溃疡的临床观察, 内部资料。
- [5] 石昆等: 医用腐植酸学报, 第 4 期, 24~28, 1980。
- [6] 郭澄泓等: 医用腐植酸学报, 第 2 期, 18~20, 1979。
- [7] 郭澄泓等: 医用腐植酸学报, 第 2 期, 14~15, 1979。
- [8] 王宗锐等: 腐植酸学报, 第 2 期, 21~22, 1979。
- [9] 张云伍等: 医用腐植酸学报, 第 4 期, 29~31, 1980。
- [10] Ottenbrie RM et al: Biological activity of Polycarboxylic acid Polymers, Polymeric drugs. New York, San Francisco · London, P 263—304, 1978。

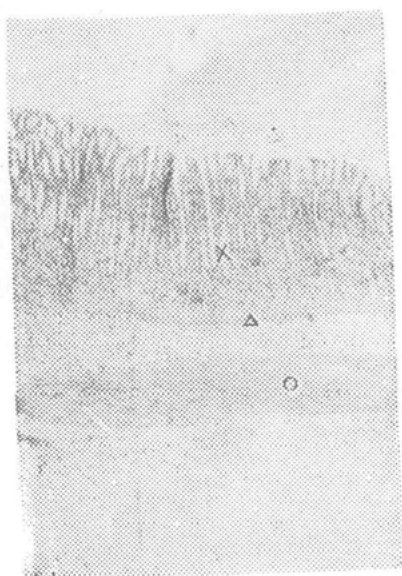


图 1：大白鼠胃体部的微细结构。

横断，H.E.染色， $\times 63$ 。

1. 粘膜胃底腺 (\times)；

2. 粘膜肌 (\triangle)；

3. 肌层 (\circ)。

图 2：大鼠胃壁经冰醋酸灼伤后 3 小时病理变化。横断。H.E.染色， $\times 63$ 。

1. 胃粘膜出血 (\downarrow)；

2. 血栓形成 (\times)。



图 4：大鼠胃壁经冰醋酸灼伤 3 天后发生的溃疡。横断，H.E.染色， $\times 20$ 。

1. 胃溃疡 (\triangle)；2. 胃溃疡与正常粘膜境界处 (\uparrow)。

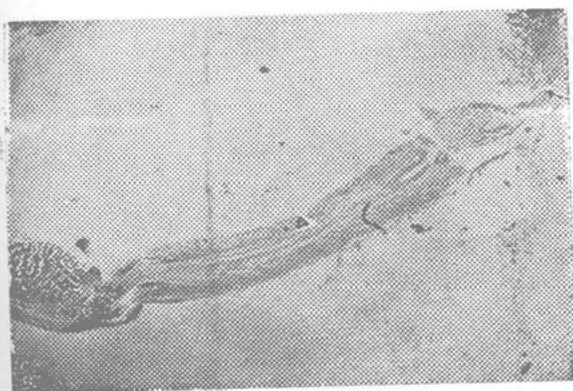


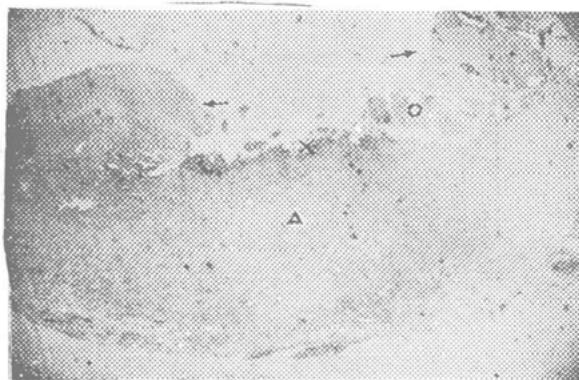
图 5：对照组 13 号大鼠胃壁经冰醋酸灼伤后 11 天切片标本。横断，H.E.染色， $\times 20$ 。

1. 坏死组织层 (\times)；

2. 肉芽组织层 (\triangle)；

3. 脱落的坏死组织 (\circ)；

4. 增生的粘膜组织 (\uparrow)。



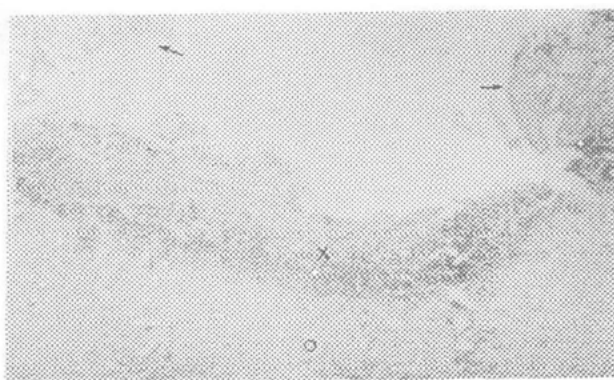


图6：对照组6号大鼠胃壁经冰醋酸灼伤后11天的胃溃疡。

横断，H.E.染色：×63。

- ⇐ 1. 坏死组织层(×)；
2. 肉芽组织层(o)；
3. 增生粘膜组织(↑)。

图7：对照组3号大鼠胃壁经冰醋酸灼伤后11天的胃溃疡。

横断，H.E.染色，×160。

坏死组织内有明显的炎症细胞浸润(×)。

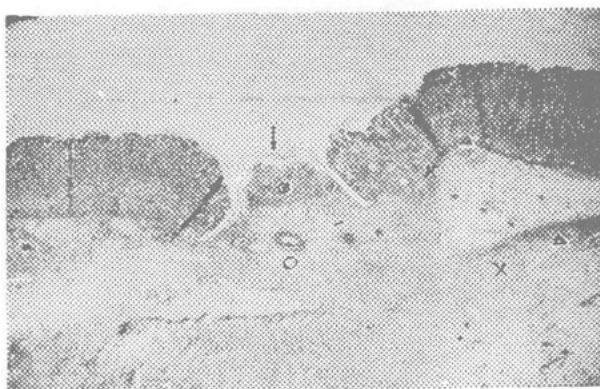
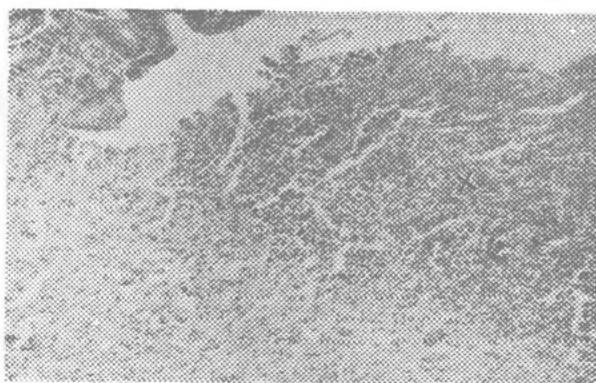


图9：实验组12号动物经冰醋酸灼伤后11天的胃溃疡修复情况。横断，Mallory染色，×20。

溃疡两侧粘膜间距离较短。在离断的粘膜肌和肌层中有再生肌。



1. 再生肌的起点(△)； 2. 再生肌的终点(x)； 3. 脱落的坏死组织(↓)； 4. 坏死组织层(⊙)； 5. 肉芽组织层(○)。

图10：实验组15号动物胃壁经冰醋酸灼伤后11天胃粘膜的修复情形。横断，H.E.染色，×250。示在肉芽组织(×)上有粘膜上皮再生(↑)和再生腺伸入粘膜下层(△)。



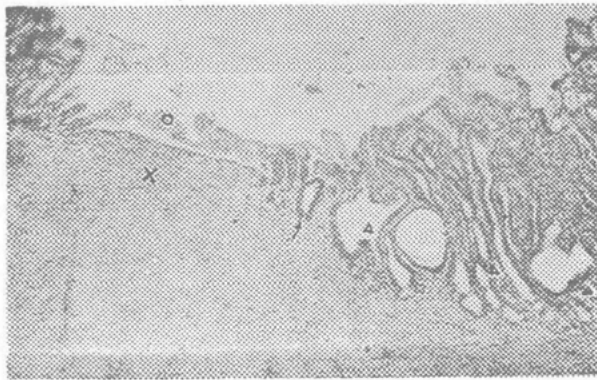


图12: 实验组25号动物胃壁经冰醋酸灼伤后11天, 示再生已伸入到粘膜下层。横断, H.E. 染色, $\times 63$ 。

1. 粘膜胃底腺 (Δ);
2. 粘膜肌 (\times);
3. 再生腺 (\uparrow)。

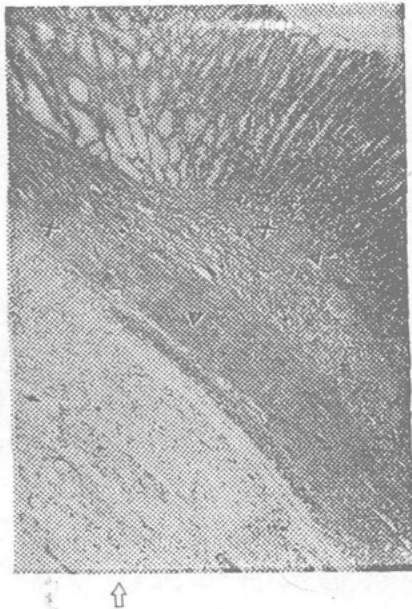


图14 实验组29号动物胃壁经冰醋酸灼伤后11天粘膜肌及肌层断端的再生肌。

横断, Mallory 染色, $\times 63$ 。

1. 增生粘膜 (\circ);
2. 再生肌的起点 (Δ);
3. 再生肌终点。

图11: 实验组26号动物胃壁经冰醋酸灼伤后11天的愈合情形。横断, H.E. 染色, $\times 63$ 。

1. 溃疡面已完全复盖有再生上皮 (\circ);
2. 肉芽组织无炎症细胞浸润 (\times);
3. 粘膜增生区 (Δ);
4. 再生腺 (\uparrow)。

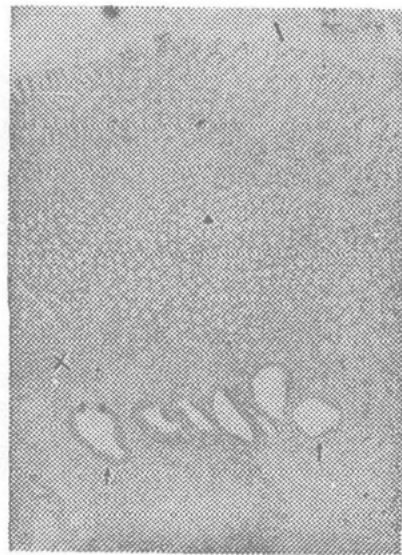
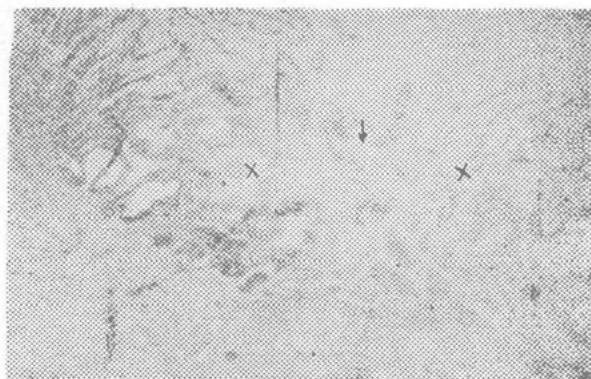


图13: 实验组14号动物胃壁经冰醋酸灼伤后11天, 示溃疡两侧的增生的胃粘膜 (\times), 已相愈合 (\uparrow)。

横断, H.E. 染色, $\times 63$ 。



(来源: 锦州医学院学报, 1981, 1: 1-9+98-100)

腐植酸应用于临床值得重视的几个问题

国 席 丰

(江西医学院)

近几年来,有关腐植酸类药物的应用,有过不少报导,引起了人们的极大兴趣。从历史上看,很多新兴药物的出现,都要经过一个过程,腐植酸类药物的出现和发展,当然也不能例外。大家知道,对于一个新兴的药物投入生产与临床应用,一般是非常谨慎的,需要进行一系列鉴定工作,待鉴定工作定型以后,应用于临床时,一般应重视下列问题。

一、病例确诊:这是个前提。有些病确诊容易,有些病确诊不那么容易。对于不能确诊的病例,以及配伍其它药物的投用,不管效果如何,都不能归究于所使用的药物。比如某地用腐植酸配伍硫磺治疗疥疮有效,就不一定是腐植酸的效果。又如某地用腐植酸治疗肝癌有效,而其实患者并非肝癌而系肝硬化,此属诊断不确切例,由于诊断不确切所提出的结论,当然也是不科学的。

二、相当例数:例数太少,往往被机遇所掩蔽,例数过多,处理常发生困难,因此,一个相当而便于分析的例数是必要的。事物的形式表现,往往是由于多因素所形

成。比如某患者用某种药物多次投予无效,突然改用腐植酸立建奇功,这可能是腐植酸起了关键性的作用,也可能原于以前使用药物的积累疗效所使然,更可能机体自然免疫所致,腐植酸不过适逢其会而已。假如作相当例数的观察,便能将这种透视矫正过来,从而摸索了其中的规律。

曾听说赣南某县有几例确诊的宫颈癌,未经任何处理,于若干年后均自然痊愈(是否真的痊愈?尚无可靠依据),假如这时适逢其会的服用了腐植酸或者别的什么药物,那么将怎样的去辨认呢?人体的生理结构虽各有差异,但大体是相同的。纵然某些药物有时对个别人有效或无效,可多数的反应是一致的,因此不能仅拿个别现象而推论出一般的规律来。当然,个别现象也应引起我们的重视。

三、对照设置:这是科研中最常用而必不可少的手段之一,就是把相同的事物分成两组或多组,给以不同的处理方法,比如将就诊的婴儿腹泻若干人分成两组,一组投以腐植酸药物,一组投以别的有效药物。于

(来源:江西腐植酸, 1981, 1: 18-19+65)

黄腐植酸钠对恶性肿瘤有一定止痛效果

阎德园

(江西萍乡矿务局职工医院内二科)

从七八年起我科治疗恶性肿瘤过程中观察到黄腐植酸钠对晚期病人具有一定的止痛效果。

其中肝癌七例、肺癌三例、胃癌二例、结肠癌一例、淋巴转移癌二例共计十五例。

经手术活检证实的五例、生化X线癌细胞检查证实七例，其余三例有同位素扫描或者火箭电泳，甲胎球蛋白支持单项为依据的。

病人均以入院五至七天，胸、腹痛明显，一般止痛剂解痉剂以及维生素K₃、杜冷丁等药品效果不满意者，为观察对象。

治 疗 方 法

萍乡制药厂供药，粉剂经本院加工制成0.3%溶液5ml一支专供静脉注射。

肺癌、肝癌、淋巴癌均采用静滴10%GS500ml+0.3%黄腐植酸钠20ml，十五天为一疗程，间隔7—10天行第二疗程，每疗程中验血像，尿例规1—2次，肝功能心电图酌情检查。

胃癌、肠癌加口服腐植酸钠0.3×5—一天三次，静滴停药过程中，口服药继续。

15例病人用药2—5天胸痛、腹痛、全身痛缓解或消失有11例，无效4例。(用本药后未用任何止痛、解痉药)。

典型病例例举

例一 黄××、男性、38岁、工人。住院号1559。

患者缘于七八年八月井下劳动，突然腹痛、大汗，急诊入院，经手术后诊断，肝癌致破裂活检证实肝细胞肝癌。住院一月余一般情况改善出院。同年十一月廿九日又因右上腹刀割样痛。放射于同侧肩背部、腰部，再次急诊入院，检查腹部平，右上腹稍紧张，叩击痛肝上介叩不清，右季肋下40Cm剑突下3.5Cm管硬结节感，明显叩击痛，脾未扣及，移动性浊音(+)肠鸣音存，双下肢轻度凹陷性水肿。肝功能一般均明显升高X线右侧胸腔中等量积液。入院诊断肝细胞肝癌，右侧渗出性胸膜炎。

入院后给护肝和支持等对症治疗，患者肝区疼痛难以忍耐，床上辗转不安，每天给杜冷丁100mg能缓解2—3小时，一般止痛剂无效，四日后给10%GS500ml+0.3%黄腐植酸钠20ml静滴1次/日，第一天则觉疼痛减轻能忍耐，给药二天，第三天上午自觉疼痛消失并能进食少许。连用药十九天，一般情况较好，能下床活动。停药后三日肝区又痛，呻吟不止，继以上方给药二天见效，用

(下转第73页)

(上接第41页) 药过程中无任何不适，于七九年元月十日突然死亡。

例二：

杨××、男性、57岁、机厂工人。住院号21086。

患者粘液便一年，逐日消瘦于七九年九月八日入院，第二天给乙状结肠镜检查发现13Cm处有一肿块，拒绝活检自动出院。十月廿八日左下腹部痛，排便不畅又来入院，经第二次镜检查发现肿块增大并取组织活检，证实为腺癌，但患者拒绝手术治疗，要求内科保守治疗。

采取一般对症处理，止痛止血，控制感染五天无效，腹痛，血便较入院为频繁，十一月三日给10% G S 500ml + 0.3% 腐植酸钠 20ml 静滴加口服片剂0.3×5，每天三次，用药三天腹痛减轻，血便减少。五天以后，明显好转，排便通畅，用药十五天停药，但口服继续，十一月廿六日第二疗程开始，半月后血便完全消失，继续临床观察。

根据我们初步观察，腐植酸治疗恶性肿瘤疼痛确有部分止痛的近期效果，并可代替部份病人麻醉药品用量。大大减少麻醉药品不良反应作用。

(来源：江西腐植酸，1981，1：41+73)

腐植酸钠在烧伤治疗中的应用

中国人民解放军323医院 周淑清 刘铁宗

我院自1977年7月~1978年7月使用1%腐植酸钠水溶液治疗小面积烧(烫)伤20例。其中男性15例,女性5例。15岁以下者2例,16~40岁者15例,41岁以上者3例。

一、药物配制:

用河南省偃师县英豪公社化肥厂产纯腐植酸钠粉1克加入适量的蒸馏水,加热使溶,过滤后,再加蒸馏水至100毫升。

二、用法:

对深、浅二度烧伤创面先行清创,去除污物及腐皮,以1:1,000新洁尔灭冲洗,擦干,然后以棉球沾1:100腐植酸钠水溶液涂布于创面。开始时,每隔15~30分钟涂药一次,连续涂布3~6次,创面即开始结痂。第二天再涂1~2次,创面即形成坚固之黑棕色药痂。行暴露疗法。

三、抑菌效果:

用1%~3%腐植酸钠水溶液,对金黄色葡萄球菌、白色葡萄球菌、溶血性链球菌、变形杆菌、大肠杆菌、绿脓杆菌等6种细菌,采用平板打洞灌药法作抑菌试验,结果对以上6种细菌均未发现抑菌作用。

四、临床资料:

表1

致 伤 原 因	例 数
烫 伤	10
烧 伤	8
化 学 伤	1
其 他	1

表2 烧 伤 面 积

面 积	例 数
10%以下	17
11~30%	2
31~50%	1

(注)本组20例均为中、小面积烧伤,最小面积1.5%,最大面积32.3%。

3、临床观察:

浅Ⅱ度烧伤:涂药后次日结成黑棕色药痂,5~6天后药痂自边缘翘起,可见上皮新生,7~14天后药痂脱净,创面愈合。

深Ⅱ度烧伤:涂药24小时后结成黑棕色药痂,10天后药痂自四周翘起,见上皮增生。如痂下无感染积脓3周左右药痂全脱,痊愈。

4. 平均住院时间: 14.15天。

5. 创面愈合时间:浅二度愈合时间最长者17天,最短者6天,平均愈合天数为11.5天。深二度愈合时间最长者26天,最短者14天,平均愈合天数为20天。深二度创面感染化脓者,愈合时间最长36天,最短32天,平均愈合天数为34天。

五、典型病例:

郭××, 27岁,男性,住院号09665。汽油烧伤72小时入院。

检查:一般情况好,体温39℃,脉搏140次/分,颜面、左手背及两小腿散布水泡,部分泡皮脱落,创底呈淡红色,面积12%,均为深Ⅱ度。

入院即行简单清创,创面涂1%腐植酸钠液12小时创面即形成黑色药痂。3日后体温复升达40℃,乃去除痂皮,清除痂下积脓,行1:1,000呋喃西林溶液湿敷3次,以后继续涂用1%腐植酸钠液重新结痂。3周后痂下愈合。

六、体会:

1. 此药药源广,配制使用简便,适于厂矿、农村、部队野战条件下广泛使用。

2. 用药后患者无疼痛、无过敏和其他不适。

3. 用本法治疗烧伤,可以迅速成膜,创面不须包扎。当成膜牢固、创面干燥以后,又不会污染衣被,远比油类药物为佳。同时亦可节约大量敷料。

4. 因本品并无抑菌作用,故清创是否彻底,是治疗成败的关键。清创不彻底时,痂下感染化脓,则易造成失败。对严重感染创面,可在该药液中加入适量抗菌素或抗菌作用强的中药液煎剂。

虽有一定的相互重叠,但从背中线到腹中线依次排列,有明显的规则。

在慢性手术条件下,每次实验用3微升30%辣根过氧化物酶(HRP)的溶液浸泡胸前神经的一个分枝。动物经36—48小时存活,在豚脂麻醉下灌流固定液,取脊髓颈胸段,逐节切40 μ 厚冰冻片。依 Mesulam 第8法进行组化处理,在光学显微镜下观察呈现蓝反应的细胞。研究了每个神经分枝的运动细胞在脊髓内的定位和起迄节段。

(一)支配皮肤的运动神经细胞在前角外侧,每个神经分枝的运动神经细胞群在横切面上常呈楔形分布,楔形的锐角指向背内侧。细胞同于一般前角运动神经元,不具其它特点。

(二)整个胸前神经的运动细胞分布,上起C₈、下迄T₂。各神经分枝的运动细胞在脊髓中呈粗细不等的细胞柱。这些细胞柱长的占4个节段,短的占2—3节。

(三)各分枝神经的外周支配区域和它们的运动细胞在脊髓前角横切面上的位置之间,似有一定的规律性关系。支配靠近背中线皮肤的神经分枝,其运动细胞在前角中相对偏内侧,而支配靠近腹中线皮肤的神经分枝,其运动神经细胞在前角中相对偏外侧。各神经分枝的运动细胞在前角中形成分域性层状结构。

(四)上述皮肤运动神经细胞在脊髓中的结构,符合皮肤在胚胎发育中的内、外侧位置关系,即从一个节段来看,靠近背中线的皮肤区域原属胚胎的内侧,靠近腹中线的皮肤区域原是胚胎的外侧。这个结果进一步证明了皮肤的皮节起源。

(来源:西北国防医学杂志,1981,1:36)

SL81004 泥炭腐植酸钠对大白鼠胃酸分泌的影响

王德民 王志均

(北京医学院 基础医学研究所 消化、生殖生理研究室)

张德和 郑平 刘康德

(中国科学院 化学研究所 腐植酸组)

我们曾观察了泥炭腐植酸钠可以促进大白鼠慢性实验性胃溃疡的愈合。胃酸是引起溃疡的重要因素,本工作企图了解泥炭腐植酸钠是否能抑制胃酸分泌。

本工作用大白鼠做亚急性实验。观察了四项,即泥炭腐植酸钠对幽门结扎大鼠(Shay大鼠)、Shay大鼠皮下注射组织胺、Shay大鼠皮下注射毛果芸香碱以及Shay大鼠肌肉注射五肽胃泌素所引起胃酸分泌的影响。在乙醚麻醉下,根据Shay法将大鼠幽门结扎,缝合腹壁后动物基本清醒,按以上各项注射药物。然后,实验组腹腔注射泥炭腐植酸钠(由中国科学院化学研究所腐植酸组提供)50毫克/公斤,对照组腹腔注射同量的生理盐水。4小时后将动物处死,测定4小时的胃液量及总酸度并计算总酸排出量。结果如表和图中所示,泥炭腐植酸钠对Shay大鼠、Shay大鼠皮下注射组织胺、Shay大鼠皮下注射毛果芸香

碱以及Shay大鼠肌肉注射五肽胃泌素所引起的胃酸分泌均具有显著的抑制作用。

表: 泥炭腐植酸钠对大白鼠胃酸分泌的影响

项 目	组 别	对 照 组	实 验 组	实 验 组 占对照组的 百分数 (%)	实 验 组 抑制百分数 (%)	P
幽门结扎	胃分泌量平均值 (毫升)	3.33	0.35	10	90	<0.001
	总酸排出量平均值 (毫当量/4小时)	0.39	0.02	5	95	<0.001
幽门结扎 + 组 织 胺 (0.5毫克/公斤)	胃分泌量平均值 (毫升)	7.60	1.90	25	75	<0.001
	总酸排出量平均值 (毫当量/4小时)	0.79	0.16	20	80	<0.001
幽门结扎 + 毛果芸香碱 (40毫克/公斤)	胃分泌量平均值 (毫升)	13.20	2.70	21	79	<0.001
	总酸排出量平均值 (毫当量/4小时)	0.78	0.09	12	88	<0.001
幽门结扎 + 五肽胃泌素 (0.12毫克/公斤)	胃分泌量平均值 (毫升)	5.10	0.63	12	88	<0.001
	总酸排出量平均值 (毫当量/4小时)	0.44	0.06	14	86	<0.001

(来源: 生理科学, 1981, 1: 18-19)

SL81005

泥炭腐植酸钠对大白鼠慢性实验性胃溃疡愈合的影响

王德民 苏秉雯* 王志均

(北京医学院 基础医学研究所 消化、生殖生理研究室)

张德和 郑平 刘康德

(中国科学院 化学研究所 腐植酸组)

本实验的目的企图了解泥炭腐植酸钠是否能促进大白鼠慢性实验性胃溃疡的愈合, 以期对溃疡病的临床治疗有所帮助。

本工作用大白鼠做慢性实验。根据Okabe等设计的方法用乙酸局部涂抹大鼠胃壁以

*北京市海淀区海淀医院

造成慢性实验性胃溃疡模型。手术后第一天开始给药，用注射器及自制针头将药液经口腔灌入胃内。实验组灌泥炭腐植酸钠（由中国科学院化学研究所腐植酸组提供），剂量为150毫克/公斤，每天一次。共给药8天。对照组给同量的蒸馏水。第9天将动物处死，测量胃溃疡的容量，然后计算愈合率。结果：实验组溃疡容量平均值为0.020毫升，对照组为0.048毫升，愈合率为58%（ $P < 0.02$ ）。

根据以上结果表明，泥炭腐植酸钠对大白鼠慢性实验性胃溃疡的愈合有促进作用。

（来源：生理科学，1981，1：19-20）

SL81006 泥炭腐植酸钠对胃肠推进运动的影响

于吉人 王德民 顾猛进

（北京医学院基础医学研究所 消化、生殖生理研究室）

张德和 郑平 刘康德

（中国科学院化学研究所腐植酸研究组）

本工作用小白鼠进行急性实验，以炭末胶液在小肠内推进距离为指标，研究了泥炭腐植酸钠对胃肠推进运动的影响。实验结果表明：

1. 对照组小鼠腹腔注射生理盐水，胃肠内炭末胶液在20分钟的推进距离为小肠全长的69.4%。腹腔注射泥炭腐植酸钠30分钟后，再向胃内灌入炭末胶液，20分钟后的推进距离显著减少，表明泥炭腐植酸钠对胃肠推进运动有抑制作用。在一定剂量范围内（0.5~20毫克/公斤），这一抑制作用与泥炭腐植酸钠的剂量有依赖关系。当剂量为0.5毫克/公斤，炭末胶液推进距离为54.9%，与盐水对照组的结果比较有显著性（ $P < 0.05$ ）。最大剂量为20毫克/公斤，炭末胶液的推进距离为17.3（ $P < 0.001$ ）。剂量在20毫克/公斤以上时，抑制作用减弱。

2. 腹腔注射硫酸阿托品（5毫克/公斤）或纳洛酮（5毫克/公斤），对泥炭腐植酸钠的抑制胃肠推进作用均没有影响，提示泥炭腐植酸钠对胃肠作用不是通过胆碱能受体及吗啡受体实现的。

3. 以剂量为5毫克/公斤、10毫克/公斤、20毫克/公斤的泥炭腐植酸钠经静脉注射后20分钟，再向胃内灌注炭末胶液，发现胃肠推进运动没有抑制作用，炭末胶液的推进距离与对照组没有差别。该结果提示，泥炭腐植酸钠可能对胃肠有直接作用。

结果表明，腐植酸钠能抑制肝脏对硫喷妥钠的代谢作用，这一作用可能是腐植酸钠抑制肝脏细胞色素P450的结果。

(来源：生理科学，1981，1：20)

YL81002 北京泥炭腐植酸抗炎症作用的初步研究

孙曼琴 林志彬 刘喜成* 曹似兰** 熊柯 丛铮

(北京医学院药理教研室)

为探讨腐植酸的药理作用，我们初步研究了北京延庆县泥炭腐植酸钠（以下简称泥炭腐植酸钠）的抗炎症作用，其结果如下：

(1) 泥炭腐植酸钠（50毫克/公斤，腹腔注射）对二甲苯引起小鼠耳部炎症、对组织胺所致大鼠血管通透性亢进和甲醛所致的大鼠足趾肿胀有明显的抑制作用（与对照组比，t测验分别为 $P<0.05$ ， $P<0.05$ ， $P<0.001$ ）。表明腐植酸钠对炎症早期的血管通透性亢进、渗出、水肿有明显抑制作用。

(2) 泥炭腐植酸钠（50毫克/公斤，腹腔注射，共五日）对大鼠棉球肉芽肿增生也有明显抑制作用（与对照组比 $P<0.02$ ），显示它对增殖期炎症也有明显抑制作用。

(3) 泥炭腐植酸钠（50毫克/公斤，腹腔注射，共五日）能使幼年大鼠胸腺萎缩（与对照组比 $P<0.001$ ），表明泥炭腐植酸钠具有促肾上腺皮质激素样作用。此作用可能是其抗炎症作用原理之一。对切除双侧肾上腺大鼠泥炭腐植酸钠仍有明显的抗炎作用，但抗炎作用要比对未切肾上腺大鼠弱，两组间作统计学处理，有显著差异（ $P<0.001$ ），表明泥炭腐植酸钠的抗炎症作用除有促肾上腺皮质激素样作用外，还有其它因素。

(4) 泥炭腐植酸钠给小鼠腹腔注射 LD_{50} 为 314 ± 52.45 毫克/公斤。

(来源：生理科学，1981，2：18)