

黄腐酸钠对大白鼠体内铅、镉、砷、 铍、锶、铬促排作用的探讨

王又兰 王文学¹ 陈寿芳 尹智明

(北京医学院第三附属医院职业病科)

腐植酸(Humic acid)是植物腐败分解后形成的一类天然有机物,而黄腐酸(Fulvic acid)是腐植酸中分子量较小的一部分,含有多种活性基团,如羧基、酚羟基醇羟基等。对多种金属如铅、汞、镉、锰、铍等均有一定的络合作用^[1]。在工业废水处理方面,取得一定效果。吴炳辅等^[2]用电位滴定法测定了黄腐酸对铍、锰、铅、镉的络合作用,其络合能力铍>锰>铅>镉,黄腐酸能否自生物体内将这些金属络合并排出体外,这方面资料报导甚少,为此我们用大白鼠实验,观察了黄腐酸钠(Sodium Fulvate)对铅、镉、铍、砷、锶、铬的促排作用。

一、材料

1、动物:Wistar大白鼠(雄和雌),体重:170—230g之间。

2、试剂

(1) 2%醋酸铅水溶液

(2) $^{76}\text{As}_2\text{O}_3$ (401所提供)溶于0.5N NaOH水溶中,生成 $\text{Na}_3^{76}\text{AsO}_3$,用时调PH至6—7及适宜的放射性强度。

(3) $^{85+87}\text{SrCO}_3$ (401所提供)溶于0.1N HCl中,生成 $^{85+87}\text{SrCl}_2$ 用时调至适宜比活性。

(4) ^{115}Cd 金属片(401所提供)溶于浓硝酸,生成 $^{115}\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$ 用时调PH并稀释至适宜比活性。

(5) 0.3% $\text{BeSO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 水溶液。

(6) $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ (401所提供),用时稀释至适宜的比活性。

(7) 0.5%黄腐酸钠注射液(河南省巩县制药厂,批号:800109)。

(8) 5% CaNa_2 —EDTA注射液。

(9) 5% CaNa_3 —DTPA注射液。

(10) 2.5%二巯基丙磺酸钠注射液。

(11) 噻胺酸(811)由上海药物研究所提供,用时现配成水溶液。

(12) 生理盐水。

3、仪器

(1) 日立170—70型原子吸收分光光度计。

(2) FH408井型闪烁计数器。

(3) 72型分光光度计。

二、方法

先将大鼠称重,按体重分级,每级再随级分组。肌注或静脉注射染毒,然后腹腔注入促排剂:0.5%黄腐酸钠3ml或5% CaNa_2 —EDTA 2ml、5% CaNa_3 —DTPA 2ml、2.5%二巯基丙磺酸钠2ml。对照组腹腔注射生理盐水3ml。联合用药组,噻胺酸100mg或 CaNa_2 —EDTA 100mg肌注给药。随后每只鼠置一代谢笼中,停食喂5%葡萄糖水。同时收集24小时尿,测其总量后,进行毒物测定,测定方法如下:

1、铅:双硫脲法。2、铍:原子吸收分光

光度法。 $3, ^{76}\text{As}$ 、 ^{115}Cd 、 $^{85+87}\text{Sr}$ 、 ^{51}Cr ：
FH408井型r—闪烁计数器测量。

三、结果

1、对铅的促排作用

表1

黄腐酸钠对大鼠急性铅中毒的促排效果

药 物	动物数(只)	尿铅日排日量 (mg)	P*
黄腐酸钠	5	1.300 ± 0.242	<0.01
EDTA	5	152.020 ± 34.593	<0.001
生理盐水	5	2.710 ± 0.322	

* 促排药组同生理盐水(对照组)组比较

由上表可见,黄腐酸钠组排铅量比对照组还低,经统计学处理,二者有显著性差异($P < 0.01$),说明黄腐酸钠不仅无促排铅的作用,而且有滞留铅之可能。这一结果与

大鼠15只,分三组,每组5只,用2%醋酸铅 $4\text{mg}/0.2\text{ml}$ /只肌肉注射染毒,即刻由腹腔分别注入促排剂:黄腐酸钠、EDTA(药物对照组)和生理盐水(对照组)。结果见表1。

文献报导较一致^[3]。

染毒后两周,先给黄腐酸钠,次日给EDTA,给药前后分别留尿,测其尿铅含量,结果见表2。

表2

黄腐酸钠对染毒后两周的大鼠促排铅的效果

染毒后天数	药 物	尿铅 (mg/日)	P
14	—	2.678 ± 0.623	
15	黄腐酸钠	3.971 ± 1.259	>0.05
16	EDTA	162.440 ± 7.374	<0.001

由表2可见,黄腐酸钠组,虽较未给药前排铅量稍增加,但无统计学的意义。同组动物给EDTA促排时,尿铅量明显增加,为给药前的60.66倍。

2、对砷的促排作用

$\text{Na}_2^{76}\text{AsO}_4$ 肌注染毒,第一批大鼠15

表3

黄腐酸钠促排砷的效果

批次	药物	动物数	尿 ^{76}As /日(占注入量%)	P
I	黄腐酸钠	5	3.952 ± 1.069	>0.05
	二巯基丙磺酸钠	5	26.430 ± 8.059	<0.001
	生理盐水	5	3.906 ± 1.301	
II	黄腐酸钠	5	4.950 ± 0.465	>0.05
	二巯基丙磺酸钠	5	19.770 ± 2.290	<0.001
	生理盐水	5	5.244 ± 0.195	

只,分三组,每只鼠接受 $1.268\mu\text{Ci}$ 的 ^{76}As 。第二批动物数同上,每只接受 $0.408\mu\text{Ci}$ 的 ^{76}As 。染毒后1小时,分别给黄腐酸钠,生理盐水和对照药物二巯基丙磺酸钠,留24小时尿测其放射性强度。结果见表3。

两批动物实验结果均表明黄腐酸钠无促

排砷的作用，而二巯基丙磺酸钠排砷显著，分别为对照组的6.8倍和3.8倍。

3、对镉的促排作用

表4

黄腐酸钠促排镉的效果

药物	动物数(只)	尿 ¹¹⁵ 镉/日(占注入量%)	肝 ¹¹⁵ 镉/日(占注入量%)
黄腐酸钠	5	0.078±0.039	21.690±2.903
EDTA	5	6.540±0.644	16.680±0.577
DTPA	5	7.800±1.070	16.030±0.450
生理盐水	5	0.126±0.064	25.000±1.440

PA为有效对照药组，结果见表4。

由表4可见，黄腐酸钠组，尿镉排出量低于对照组，经统计学处理无显著性。而对照药物EDTA、DTPA组尿镉明显增高，分别为对照组的51.9倍和65.1倍。由表4还可看出，尿镉少者，肝镉含量高。相反，尿镉多者，肝镉减少。EDTA、DTPA组的

大鼠20只，分四组，每组5只。肌肉注射¹¹⁵Cd(NO₃)₂ 2.184μCi/只，染毒后1小时，分别给各组促排剂，EDTA和DT

肝镉分别为对照组的66.72%和64.0%。同时测定了血、脾、肾、睾丸镉含量，均较少。

4、对铍的促排作用

大鼠18只，分三组，由尾静脉注入BeSO₄·4H₂O 0.9mg/只，染毒1小时后，分别给促排剂，并收集24小时尿，测定尿铍，结果见表5。

表5

黄腐酸钠对急性铍中毒促排效果

药物	动物数	尿铍(μg/日)	P
黄腐酸钠	7	4.925±0.540	>0.05
DTPA	6	3.882±0.518	>0.05
生理盐水	5	5.037±0.624	

由表5可见，大鼠急性铍中毒时，黄腐酸钠组尿铍与对照组接近，无明显促排作用而DTPA组尿铍比对照组还低。各组间无显著性差异。一次染毒的大鼠5只，于染毒后

的第14、30和104天，用黄腐酸钠进行促排观察，促排前后分别留尿测定尿铍，以自身对照，结果发现黄腐酸钠对慢性滞铍状态的大鼠，仍无明显的促排作用，见表6。

表6

黄腐酸钠对慢性滞铍状态促排效果

染毒后天数	尿铍(μg/日)		P
	给药前	给药后	
14	0.102±0.023	0.186±0.114	>0.05
30	0.029±0.004	0.322±0.004	>0.05
104	0.018±0.001	0.095±0.002	>0.05

5、对铊的促排作用

共做两批实验，第一批15只大鼠，分三组，每组5只，第二批20只大鼠，分两组，每

组10只，每只鼠肌注²⁰¹⁺²⁰³SrCl₂ 3.248μCi染毒。于染毒1小时后，分别给促排剂并留尿，测定尿铊含量。结果见表7，黄腐酸钠

表7

黄腐酸钠促排铊的效果

批次	药物	动物数(只)	尿 ⁸³⁺⁸⁹ 铊/日(占注入量%)	P
I	黄腐酸钠	5	16.826±0.877	>0.05
	EDTA	5	16.280±1.543	>0.05
	生理盐水	5	13.831±1.382	
II	黄腐酸钠	10	18.575±3.188	>0.05
	生理盐水	10	18.329±2.283	

和EDTA均无促排铊的作用。

7.733 μ ci,染毒后即刻给黄腐酸钠,对照组给生理盐水,同时留尿测尿铊,结果表明,黄腐酸钠对铊无促排作用,见表8。

表8

黄腐酸钠促排铊的效果

药物	动物数	尿 ⁸³ 铊/日(占注入量%)	P
黄腐酸钠	6	34.895±0.870	>0.05
生理盐水	5	35.280±1.246	

7、黄腐酸钠与811或EDTA联合促排铊的作用

大鼠30只,分六组,每组5只,每只鼠于左后腿肌注⁸³⁺⁸⁹SrCl₂0.85 μ ci/60 μ l染

毒,立即给促排剂。肌注促排剂时,取右后腿,以避免对左腿染毒局部的干扰。其余均经腹腔给药。同时留24小时尿,进行尿铊的测定,结果见9。

表9

黄腐酸钠与811或EDTA联合促排铊效果

组别	药物	剂量	途径	尿 ⁸³⁺⁸⁹ 铊/日(占注入量%)
1	生理盐水	2ml	腹腔	13.598±3.210
2	0.5%黄腐酸钠	3ml	"	15.973±2.509
3	EDTA	100mg	肌注	10.779±0.842
4	811	100mg	"	11.421±2.611
5	0.5%黄腐酸钠	3ml	腹腔	14.770±0.878
	EDTA	100mg	肌注	
6	0.5%黄腐酸钠	3ml	腹腔	16.063±2.119
	811	100mg	肌注	

每组动物均为5只,811即喹胺酸

由上表可见,联合用药组,尿铊虽略高于对照组,但无显著性差异。

四、小结

本文观察了黄腐酸钠对铅、⁷⁰Se、¹¹³镉、

铍、⁸³⁺⁸⁹铊和⁵¹铬的促排作用。Wistar大鼠肌注或静脉注射染毒,从腹腔注入黄腐酸钠,收集24小时尿测定毒物量。以生理盐水作对照。以CaNa₂-EDTA、CaNa₂-DTPA、二巯基丙磺酸钠作对照 (下转46页)

(上接35页) 药。另外还观察了黄腐酸钠与811或EDTA联合用药对锑的促排效果。实验结果表明,黄腐酸钠对以上六种金属均无促排作用。甚至对于铅有一定的滞留作用。

参 考 文 献

[1]彭安等:水环境中的腐植酸及重金属的络合作用 6—7页,1979,10(腐植酸化

学学术讨论会交流资料)

[2]吴炳辅等:三种黄腐植酸对铍、锰、镉、铅的络合能力比较及其做为金属中毒解剂的可能性的探讨 北京医学院70周年校庆《论文摘要汇编》4:751,1982

[3]煤炭部综合利用局:国外腐植酸类物的研究和应用概况 124页 1979.1.

(来源:江西腐植酸,1985,2:32-35+46)

红原草炭腐植酸钠抗炎作用初步探讨*

叶松柏 陈嘉钰 曾昭贤

药理学教研室

红原草炭腐植酸钠腹腔注射约 $1/5 LD_{50}$ 剂量, 对大鼠蛋清性足肿有显著抗炎作用, 未见对血浆前列腺素含量的影响, 但能明显降低大鼠肾上腺维生素C含量及增加大鼠、兔血浆皮质酮含量。初步表明, 腐植酸钠的抗炎作用可能与刺激肾上腺皮质释放皮质激素有关。

关键词 腐植酸钠 抗炎作用 前列腺素 皮质酮

腐植酸是一类大分子弱有机酸。天然腐植酸是植物残体的腐解产物, 可从草炭、褐煤或风化煤中提取, 但其化学组份与药理性质随来源、产地、提取方法等不同而有差异。为开发与利用腐植酸资源提供药理依据, 作者对红原草炭腐植酸钠的抗炎作用进行了初步研究。

试验材料

实验用腐植酸钠系由某研究所采用离子交换树脂法从红原草炭中提取的, 为棕色结晶粉末, 2%水溶液pH为9。放射免疫测定用的前列腺素和皮质酮药盒, 分别由中国科学院动物研究所和上海市内分泌研究所提供。实验选用本院动物饲养科供应的健康、成熟昆明小鼠与Wistar大鼠及兔。

方法和结果

一、腐植酸钠对小鼠的急性 LD_{50}

小鼠25只, 雌雄兼有, 随机分为5组, 一次腹腔注射腐植酸钠后, 观察三日, 根据Horn法^[1], 求得其 LD_{50} 为233mg/kg。

二、腐植酸钠对大鼠蛋清性足肿的影响

大鼠16只, 平均体重 $164.8 \pm 12.7g$, 雌雄各半, 随机分为两组, 每组8只。实验组腹腔注射腐植酸钠50mg/kg, 对照组腹腔注射等容积生理盐水。30分钟后, 分别经左、右后跖腱向踝部皮下注射新鲜蛋清0.1ml。此后, 每隔30分钟, 用换能器装置测定左、右后踝跖部的容积^[2], 以其均值与注射蛋清前均值之差作为肿胀程度之指标。结果表明, 腐植酸钠对注射蛋清后0.5、1.0与1.5小时引起的踝跖部肿胀均有明显抑制作用, 与对照组比较, 差别有高度显著性(见表1)。

三、腐植酸钠对大鼠血浆前列腺素含量的影响

血浆前列腺素含量用放射免疫法测定。大鼠18只, 随机分成两组。实验组腹腔注射腐植酸钠50mg/kg, 对照组给等容积生理盐水。给药后一小时, 用注射器吸取微量HIS液, 在乙醚麻醉下, 由心脏取血。冷冻离心后分离血浆, 调pH至3.5~4.0, 用无水乙酸乙酯抽提。抽提物进行硅胶柱层析, 用特定溶剂洗脱, 所得洗脱物进行放免测定, 根据标准曲线及分样与回收校正, 测得对照组与实验组的血浆前列腺素含量($\bar{x} \pm SD$)分别为 984 ± 74.39 与 $1058 \pm 37.77pg/ml$ 。差别无显著性($P > 0.05$)。

* 本文曾在1982年中国药理学会全国药理学术会上宣读

表1. 腐植酸钠对大鼠蛋清性足肿的影响

Table 1. The effect of sodium huminate on the swelling of the rat's hind paws caused by egg albumin

Group	动物数 No. of animals	踝跖部肿胀程度 The extent of swelling of paws ($\bar{x} \pm SD$) (ml)		
		0.5 h	1.0 h	1.5 h
Control	8	1.05 $\pm$ 0.11	1.61 $\pm$ 0.09	0.43 $\pm$ 0.04
Observed	8	0.56 $\pm$ 0.05	0.51 $\pm$ 0.12	-0.15 $\pm$ 0.05
P		<0.01	<0.001	<0.001

四、腐植酸钠对大鼠肾上腺维生素C含量的影响

肾上腺维生素C含量测定按常规方法^[3]进行。大鼠16只,平均体重 142.8 ± 11.8 g,雌雄各半,随机分为两组。实验组腹腔注射腐植酸钠50mg/kg,对照组给等容积生理盐水。给药后1小时,断头处死,立即取出两侧肾上腺,迅速剥离附着的脂肪及结缔组织后称重,随即置于盛有2.5%偏磷酸液的匀浆器内,作成匀浆,取其滤液,加入显色剂后,在530m μ 滤光片下进行比色。根据光密度,从标准曲线上查得相应的维生素C含量,再换算出每百克肾上腺内维生素C的毫克数。对照组与实验组的肾上腺维生素C的含量($\bar{x} \pm SD$)分别为 177.84 ± 31.86 与 52.48 ± 9.52 mg/100g。差别有高度显著性($P < 0.01$)。结果表明,腐植酸钠能明显降低大鼠肾上腺内维生素C含量。

五、腐植酸钠对大鼠、兔血浆皮质酮含量的影响

血浆皮质酮含量用放射免疫法测定。大鼠

表2. 腐植酸钠对大鼠、兔血浆皮质酮含量的影响
Table 2. The effect of sodium huminate on plasma corticosterone content in rats and rabbits

Group	血浆皮质酮含量 Plasma corticosterone content ($\bar{x} \pm SD$) (μ g/100ml)	
	Rats	Rabbits
Control	10.2 $\pm$ 2.38	2.95 $\pm$ 0.39
Observed	27.0 $\pm$ 3.32	6.65 $\pm$ 0.54
P	<0.001	<0.01

28只,兔9只,分别随机各分成两组。实验组腹腔注射腐植酸钠50mg/kg,对照组注射等容积生理盐水。给药后1小时分别由大鼠眼球后和兔心取血。分离血浆后,以二氯甲烷抽提。抽提物进行放免测定,根据标准曲线求出血浆皮质酮含量。结果表明,腐植酸钠能明显增加大鼠和兔血浆皮质酮含量,与对照组比较,差别有高度显著性(表2)。

讨 论

炎症模型的建立和炎症强度的测定在抗炎药物的筛选中占有重要地位。炎症模型多用大鼠,将致炎物质(蛋清、角叉菜胶、甲醛、右旋糖酐、血清素、透明质酸酶、酵母或制霉菌素等)注入踝跖部以引起急性无菌性炎症。炎症强度的测定关系到药物疗效的判断。直接测量法是用软尺直接测量肿胀部周径,显然,于是在一点上测量以及测量位置和松紧度难于一致,操作误差较大。间接测量法是将整个肿胀部分放入盛水(或水银)容器中,根据浮力定律计算其容积。Buttle法^[4]的优点是容积置换量由于应用四氯化碳-苏丹红液而容易判断,但需要目测,误差较大;徐叔云等^[5]在此装置上安装一表示到达终点的简单电路,虽可减少后一次目测时的误差,提高实验的准确度,但仍须借助注射器以调整液平面,操作较繁。我们采用略加修改的压力换能装置法^[2],通过压力换能器与前置放大器,可直接客观地记录容积的变化,本法不需目测,而且动物不

需麻醉,因此是目前较为理想的一种容积测量装置。

本实验证明,一次腹腔注射约 $1/5 LD_{50}$ 剂量腐植酸钠,对大鼠蛋清性足肿即有明显抑制作用。Taugner曾经报道^[6]腐植酸钠一次静脉注射 $1/50 LD_{50}$ 剂量有显著抗炎作用,表明是一种高效能抗炎药。根据炎症的前列腺素学说^[7],我们初步探讨了腐植酸钠对血浆前列腺素含量的影响。虽然初步结果表明,腐植酸钠并不降低大鼠血浆前列腺素含量,但还需进一步选用与前列腺素有关的炎症模型及测定炎症渗出液的前列腺素含量,才能基本阐明腐植酸钠的抗炎作用与前列腺素的关系。由于腐植酸钠能明显降低大鼠肾上腺维生素C含量,说明刺激肾上腺皮质释放皮质激素可能是腐植酸钠抗炎作用的一个重要原因。为此,我们直接测定血中皮质激素含量。各种动物分泌不同的皮质激素,人、猴、豚鼠、羊、牛、猪、鱼主要是氢化可的松,大鼠、兔、小鼠、鸟主要是皮质酮。放免测定表明,腐植酸钠能明显增加

大鼠、兔血浆皮质酮含量,这为腐植酸钠刺激肾上腺皮质释放提供了直接证据。

南充医学专科学校李蕊兴、昆明中医学院李淑仪、自贡市药检所周华兴等同志参加部份实验,特此致谢。

参 考 文 献

1. Horn HJ. Simplified LD_{50} (or ED_{50}) calculations. *Biometrics* 1956; 12 (3):311.
2. 山崎英正, 他. Serratia属菌产生蛋白分解酵素TSPの抗炎作用. *日本药理学杂志* 1967; 63(4):302.
3. 卫生部药品生物制品检定所. 药品的生物检定法. 第二版. 北京:人民卫生出版社, 1978:40~45.
4. Buttle GAH, et al. Plethysmometric measurement of swelling in the feet of small laboratory animals. *Nature* 1957; 179(4560):629.
5. 徐叔云, 等. 实验性致炎法和关节炎肿胀量法的改良. 全国中西医结合治疗急腹症基础理论座谈会资料之二. 1981.
6. Taugner G. Animal experiments with baths containing sodium huminate and salicylic acid. *Arzneim Forsch* 1963; 13(4):329.
7. 叶松柏. 前列腺素研究进展. *四川生理科学动态*, 1979; (1):14.

(1983年10月21日收稿)

STUDIES ON THE ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF HONG YUAN PEAT SODIUM HUMINATE

Ye Songbai Chen Jiayu Zeng Zhaoxian

Department of Pharmacology

The anti-inflammatory action of sodium huminate extracted from Hong Yuan peat was evaluated by means of the volumetric method for rat hind paws. Intraperitoneal injection of sodium huminate at a single dose of 50 mg/kg ($1/5 LD_{50}$) significantly reduced the swelling of the rat hind paws cause by subcutaneous injection of egg albumin. Besides, sodium huminate was found to decrease the adrenal ascorbic acid content

in rats and increase the plasma corticosterone content in rats and rabbits, but no change in the plasma PGE content in rats was observed.

Based on the observation of the depletion of adrenal ascorbic acid and increase in plasma corticosterone content, we suggest that the antiphlogistic effect of Hong Yuan peat sodium huminate may be related to the mediation of the adrenal cortex.

Key words

Sodium huminate
Corticosterone

Antiphlogistic effect

Prostaglandin

(来源: 四川医学院学报, 1985, 2: 127-129)

广东廉江黄腐酸对大鼠胃酸分泌的影响及其急性毒性测定

邢 莲 影

药 理 学 教 研 室

〔 内 容 提 要 〕

用大鼠幽门结扎法测定廉江黄腐酸对大鼠胃液量和胃酸分泌的影响, 并和组织胺H₂受体阻断剂甲氰咪胍比较。结果注射黄腐酸五小时后胃液量和酸度都明显减少, 抑制程度与甲氰咪胍相似。而黄腐酸毒性较低, 对实验性胃溃疡作用显著, 可作为一种新的抗消化性溃疡药试用。

我们曾证明廉江腐植酸“01”、“02”组分对大鼠实验性胃溃疡有明显对抗作用。本文研究其对大鼠胃液量和胃酸分泌的影响, 并与组织胺H₂受体阻断剂甲氰咪胍进行比较, 及其急性毒性测定。

实 验 料 材

广东廉江黄腐酸是由湛江地区工业研究所和华南师范大学合作, 用廉江泥炭土以离子交换树脂法提取的产品。甲氰咪胍由西南制药厂一厂供给。

实验方法和结果

一、对大鼠胃液量和胃酸分泌的影响
取体重200~300克的雄性大白鼠45只,

分成三组: 黄腐酸、甲氰咪胍、生理盐水对照组。禁食, 自由饮水24小时。按Shay氏法^[1]结扎幽门, 然后分别腹腔注射黄腐酸70mg/kg, 甲氰咪胍50mg/kg, 生理盐水7ml/kg。五小时后断头放血处死, 取胃, 将胃液收集在刻度离心管内。离心后测定5小时的胃液量, 按二步滴定法^[2], 用0.01N NaOH滴定游离酸和总酸浓度(以每升胃液所含游离酸和总酸的毫克当量来表示——mEq/L)。然后分别计算五小时游离酸和总酸的排出量(以游离酸或总酸浓度乘以该时间内胃液的升数, 以毫克当量/5小时来表示——mEq/5h)。结果见表1。

组 别	动物数	胃液量 (ml)	游离酸 排出量 (mEq/5 h)	总酸 排出量 (mEq/5 h)
生理盐水	14	3.69±2.3	0.105±0.145	0.442±0.274
黄 腐 酸	15	2.01±0.7*	0.02±0.036*	0.210±0.112**
甲氧咪胍	16	2.52±1.5	0.023±0.048*	0.235±0.145*
t 测验		* P < 0.05	** P < 0.01	

从表1可知黄腐酸组与生理盐水组比较,胃液量、游离酸度及总酸分别被抑制46%、81%及52%。而甲氧咪胍组与生理盐水组比较,分别被抑制32%、78%及47%。证明黄腐酸对幽门结扎大鼠五小时内胃液和胃酸分泌有非常显著的抑制作用。

二、急性毒性试验

(一)、小白鼠半数致死量的测定

1、取18~22克小白鼠,雌雄兼有,随机分组,腹腔注射给药。给药后十余分钟小鼠活动减少、竖毛弓背,呼吸减慢,死亡前惊厥,绝大多数在24小时内死亡。尸检见呼吸停止,心跳仍存。观察72小时,按孙氏改良法计算LD₅₀。结果LD₅₀±95%可信限为316.2±50.6mg/kg。

2、取18~22克小白鼠,每次10只,雌雄兼有,重复两次,以10g/kg体重(20%药液0.5ml/10g)的最大剂量灌胃,观察72小时均无死亡。只是给药后活动减少,竖毛,少数有腹泻。

(二)对麻醉犬血压呼吸和心电图的影响

取犬三头,体重8~10公斤,雌雄兼有,每公斤体重用黄腐酸2克灌胃。观察七个半小时,对血压、呼吸和心电图均未见有明显影响。仅有两头灌胃后2小时腹泻。

以上结果说明广东廉江黄腐酸毒性较

小,特别是口服毒性极小。

讨 论

本文结果证明廉江黄腐酸有明显抑制胃液量和胃酸分泌的作用。我们曾证明廉江黄腐酸对水浸应激性溃疡有明显预防溃疡形成的作用,对醋酸造成的慢性实验性溃疡有明显促进溃疡愈合的作用^[3]。其抗溃疡的作用机制目前虽不清楚,但按现在对溃疡成因的一般看法,认为发病的基础是胃的攻击因子(指游离酸和胃蛋白酶)增强,或防卫因子(指粘液、粘膜屏障功能)减弱,使两者平衡失调所致。结扎大鼠幽门产生胃酸分泌的机制, Brodie^[4]认为是由于刺激了胃窦粘膜的压力感受器,而引起迷走神经反射的作用。作者证明黄腐酸对结扎大鼠幽门引起的胃液量和胃酸分泌有明显的抑制作用,可能是其抗消化性溃疡作用的机制之一。

甲氧咪胍通过阻断H₂受体,使胃酸分泌受抑制。作者实验证明甲氧咪胍50mg/kg IP比黄腐酸70mg/kg IP对大鼠的胃酸分泌抑制稍差,说明黄腐酸抑制胃液量、游离酸和总酸的分泌作用很强,而毒性较小,可与甲氧咪胍比美。但究系通过哪个环节起抑制作用,尚有待今后进一步探讨。

黄腐酸腹腔注射给药小鼠的LD₅₀为

316.2mg/kg, 而灌胃给药10g/kg均无死亡。灌胃与腹腔注射两者相差30倍。考虑系黄腐酸口服吸收极差所致^[6]。麻醉犬用2g/kg灌胃对血压、呼吸、心电图均无影响, 说明其口服毒性极低。

黄腐酸来源广泛, 分子量较小, 能溶于水, 在碱性环境中溶解更好, 毒性较低, 对实验性胃溃疡作用显著, 可考虑作为一种新的抗消化性溃疡药试用于临床。

参 考 文 献

- [1] Shay H, et al. A Simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology* 1945;5 (1):43.
- [2] 上海市医学化验所主编。临床生化检验。下册。1980; 50页。
- [3] 邢莲影, 等。廉江黄腐酸对大鼠实验性胃溃疡的影响。湛江医学院学报1984; 2 (2): 19。
- [4] Brodie DA. The mechanism of gastric hyperacidity produced by pylorus ligation in the rat. *Am. J. Dig Dis* 1966; 11 (3), 231.
- [5] 张覃沐, 等。氚标志黄腐酸在小鼠体内的吸收、分布和排泄的实验研究。见: 1982年全国腐植酸医药应用科研协作会议资料汇编107~108页。

(来源: 湛江医学院学报, 1985, 2: 172-174)

腐植酸治疗慢性结肠炎临床疗效观察

苏秉文

邢翠芬

(北京市海淀医院)

一、前言

慢性非特异性结肠炎是一组多原因引起的综合症。目前,查明其病因尚属困难。但本病在消化道疾患中却是常见的顽症,有反复发作的趋势,且无特效药物治疗。

我们自一九八二年以来试用腐植酸对本病进行了临床观察、初步取得了一定疗效。结果如下:

二、对象与方法

表1

组 别	男 女	年 龄 (岁)		病 程 (年)		
		年龄距	平均	<1	1—5	>5
灌肠合剂组	14 21	17—61	42.1	4	14	17
总腐酸钠组	19 16	16—63	39.3	4	17	14
黄腐酸组	15 10	16—62	42.4	2	10	13

(二) 药物与方法

1、药物及配制

灌肠合剂:系本院协定处方

成份:痢特灵1克

考的松25克

复合维生素B8片

1%奴夫卡因30毫升,混合后加水至200毫升备用。

总腐酸钠:系北京东风药厂配制的4%液体。

黄腐酸:系北京第二药厂提供的粉剂,批号820526,由本院制剂室配成0.5%灭菌溶液。

2、治疗方法

(一) 对象与诊断标准:

选择具有腹泻、粘液便或粘液血便、呈慢性反复发作或持续性发作的患者,经三次便培养、涂片找阿米巴呈阴性,并经两周以上抗菌剂治疗无效者,均做结肠镜并行粘膜活体组织检查与摄像。(结合病史排除菌痢、阿米巴、肠结核慢性血吸虫等特异性结肠炎)。参照全国统一标准^[2]确诊95例,随机分为三组:灌肠合剂组(对照组)、总腐酸钠组、黄腐酸组。三组性别、年龄、病程分布见表1。

三组病例均使用低压保留灌肠法。三组药液各为40毫升。加水至100毫升(水温37℃左右)。每日灌肠一次。六次后停灌一次,30次为一疗程。观察期间不加其它有关治疗药物。

(三) 观察指标

临床方面——食欲、腹痛、腹泻或便秘、腹胀、虚恭、肠鸣、腹部压痛、体重。

化验方面——血常规、便常规、便培养(直接接种SS培养基上,一般不做增菌。如果抑菌能力过强时加种麦康凯)。血沉(魏氏法20mm以下/第一小时),血清蛋白电泳(醋酸纤维薄膜法)。免疫球蛋白(琼脂扩散法)。

结肠镜检查——用OlyMPus TT-S2型光导纤维结肠镜观察充血水肿、出血、血管透见度、溃疡等病变。

病理检查——从治疗起至第六周初复查结肠镜时取活检（病理报告由本院病理科承担）。

（四）疗效评价标准

目前本病尚缺乏统一的疗效评价标准，本观察病例以结肠镜检查、组织学检查、化验检查并结合临床综合判断。

1、显效——临床症状完全消失，大便化验正常，结肠镜检查粘膜轻度充血水肿尚存，肠粘膜组织学检查可有少量淋巴、单核细胞浸润。

2、有效——临床症状消失。大便化验正常。结肠镜检查粘膜充血水肿、血管透见度略差。肠粘膜组织学检查可有轻度慢性炎症。

3、无效——临床症状无明显缓解。结肠镜检查及病理活检无改善或同治疗前程度者。

三、结果

（一）治疗效果

1、有效率：灌肠合剂组35例，有效率48.6%，总腐酸钠组35例，有效率77.1%，黄腐酸组25例，有效率为92%。三组疗效比较见表2。

表2 三组疗效比较

组别	例数	显效		有效		无效		总有效数	总有效率	P值
		例数	%	例数	%	例数	%			
灌肠合剂组	35	3	8.6	14	40.0	18	51.4	17	48.6	
总腐酸钠组	35	13	37.1	14	40.0	8	22.9	29	77.1	<0.01
黄腐酸组	25	8	32.0	15	60.0	2	8.0	23	92.0	<0.01

从表2看出，总腐酸钠组、黄腐酸组与灌肠合剂组比较，经统计学处理 $P < 0.01$ ，提示总腐酸钠组与黄腐酸组临床疗效均优于灌肠合剂组。而总腐酸钠组与黄腐酸组相

比，经统计学处理 $P < 0.05$ ，表明黄腐酸组疗效占优势。

2、结肠镜检查所见，见表3。

从表3看出总腐酸钠组、黄腐酸组分别

表3 治疗前后结肠镜检所见的比较

组别	例数	充血	水肿	镜检 (人数)			溃疡	
				组织	出血	血管走向不清		
灌肠合剂组	34	(5)	4	(34)	26	(11) 7	(28)	19
总腐酸钠组	35	(11)	0	(35)	17	(16) 3	(30)	9
黄腐酸组	25	(9)	0	(25)	11	(10) 2	(20)	2
P 值	P_1	<0.01		<0.05		<0.05	<0.01	
	P_2	<0.01		<0.05		<0.01	<0.01	

注： P_1 代表总腐酸钠组与灌肠合剂组比， P_2 代表黄腐酸钠组与灌肠合剂组比。与灌肠合剂组相比，经统计学处理有显著性差异，提示二种腐植酸制剂对改善结肠病变

优于灌肠合剂组。

3、病理改变结果见表4。

表4

治疗前后的病理改变比较

组别	例数	溃 疡		重 慢 炎		中 慢 炎		轻 慢 炎		少许淋巴 单核细胞	
		疗前	疗后	疗前	疗后	疗前	疗后	疗前	疗后	疗前	疗后
灌肠合剂组	34	5	4	2	5	20	12	7	7	0	6
总腐酸钠组*	35	1	0	1	0	29	13	4	7	0	15
黄腐酸组**	25	4	0	3	0	15	2	3	12	0	11
P 值	P ₁ *	<0.05		<0.01		>0.05		>0.05		<0.01	
	P ₂ **	<0.05		<0.01		<0.01		>0.05		<0.01	

从表4提示两种腐植酸制剂组对病理改变的改善较灌肠合剂组好。但轻慢炎劣于灌肠合剂组。

4、化验检查结果如下:

a、三组治疗前后对白细胞、血色素的影响见表5。

表5

治疗前后对白细胞、血色素的比较

组别	例数	白细胞总数		血色素总数	
		$\bar{X} \pm SD$	P	$\bar{X} \pm SD$	P
灌肠合剂组	29	7254.55 ± 193.19		12.40 ± 0.16	
		>0.05		>0.05	
总腐酸钠组	30	7198.74 ± 282.01		12.53 ± 0.25	
		>0.05		<0.05	
黄腐酸组	25	6967.82 ± 310.96		13.99 ± 0.32	

从表5看出,三组白细胞总数增加无明显差异($P>0.05$),而血色素则黄腐酸组增高数明显高于灌肠合剂组($P<0.05$)。

b、三组治疗结果对血清蛋白电泳的影响见表6。

表6

三组治疗结果对血清蛋白电泳的影响比较

组别	例数	蛋白电泳($\bar{X} \pm SD\%$)					P值
		A	a ₁	a ₂	B	r	
正常人	50	58.10 ± 3.34	2.78 ± 0.46	6.65 ± 1.14	8.56 ± 1.48	19.37 ± 2.93	
灌肠合剂组	31	55.95 ± 4.57	3.85 ± 0.82	8.47 ± 1.35	10.9 ± 1.47	19.35 ± 3.13	
总腐酸钠组	32	58.26 ± 3.87	4.01 ± 0.94	7.09 ± 1.35	10.8 ± 4.03	18.37 ± 2.16	>0.05
黄腐酸组	23	58.9 ± 4.52	4.34 ± 0.97	8.01 ± 1.59	11.1 ± 2.28	19.33 ± 3.19	>0.05

从表6看出,各组经统计学处理,无显著性差异($P>0.05$),提示三组经过治疗对血清蛋白电泳无明显影响。

0.05,总腐酸钠组与灌肠合剂组相比 $P>0.05$,提示三组治疗结果对免疫球蛋白无明显影响。

c、三组治疗结果对免疫球蛋白的影响见表7。

5、三组治疗前后临床征象的比较见表8。

从表7看出,三组与正常人组比较 $P>$

表8可看出,除腹胀与虚恭外,其它各项比较提示总腐酸钠组与黄腐酸组临床征象

组 别	例数	免疫球蛋白 $\bar{x} \pm SD(\%)$					
		IgG	P值	IgA	P值	IgM	P值
正 常 人	50	14.57 $\pm$ 3.61	>0.05	2.90 $\pm$ 0.58	>0.05	1.19 $\pm$ 0.65	>0.05
灌肠合剂组	31	14.98 $\pm$ 3.85	>0.05	2.36 $\pm$ 0.73	>0.05	1.47 $\pm$ 0.86	>0.05
总腐酸钠组	32	15.15 $\pm$ 3.58	>0.05	2.24 $\pm$ 0.93	>0.05	1.33 $\pm$ 0.55	>0.05
黄腐酸组	23	14.42 $\pm$ 4.12	>0.05	2.01 $\pm$ 0.56	>0.05	1.65 $\pm$ 0.63	>0.05

表8 三组治疗前后临床症状的比较

组 别	例数	钠	差	腹	痛	腹	胀	虚	恭	肠鸣活跃	腹部压痛	大便异常	增体重人数
		疗前	疗后	疗前	疗后	疗前	疗后	疗前	疗后	疗前	疗后	疗前	疗后
灌肠合剂组	35	4	4	4	2	10	1	10	5	8	3	6	4
总腐酸钠组*	35	10	2	14	2	11	2	12	5	15	5	13	2
黄腐酸组**	25	11	0	6	0	14	1	7	4	14	2	14	1
P 值	P ₁	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	P ₂	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

的改善优于灌肠合剂组。

(二) 药物的毒副作用

本观察病例中,灌肠合剂组有二例皮疹者为四肢远心端散在性充血疹。有一例谷丙转氨酶升高360单位。总腐酸钠组有二例便秘者,但坚持灌肠二周后便秘缓解。黄腐酸组未见明显毒副反应。两种腐植酸制剂组以上患者陈述睡眠时间有所增加。

四、讨论

(一) 本文报道的慢性非特异性结肠炎95例,多为腹泻、粘液便或粘液血便,少有便秘腹痛等下消化道症状。结肠镜检查可见粘膜呈炎性改变或散在溃疡面;病理病变多集中在粘膜层,少数为粘膜下层或肌层。粘膜溃疡者只占9.5%,并结合有关化验检查确诊后列为观察者。对于临床不典型、抗菌药治疗无效,三次新鲜便培养阴性的慢性痢疾目前诊断尚有一定困难,有待进一步研究。

(二) 慢性非特异性结肠炎是临床上常见病。近年来虽有组织胺H₂受体拮抗剂及抗菌药、激素制剂等的应用,但由于这些药物停用后复发率高、价格贵并可引起一些较严重的副作用,故难以推广使用。我们试用总、黄二种剂型的腐植酸治疗本病,经过两年多的临床实践,初步发现对本病的临床疗效优于灌肠合剂组。腐植酸药源广、价廉易取、无毒副作用,故腐植酸是治疗本病比较安全、有效且复发率低的一种药剂。

(三) 我们通过光导纤维结肠镜看到肠溃疡面与腐植酸接触后,创面局部药液较集中,创面形成一层胶状混合物,似呈保护膜,从而减少分泌物的渗出,消除水肿,使创面得到良好休息与血运供应,加速病损组织的修复能力,这与腐植酸具有消炎消肿^[3,4],止痛收敛^[5,6]去腐生肌^[5,7]、调节肠胃功能^[7]的作用是相符的。因此本病治疗不但对溃疡愈合有效,而且对炎症的消退亦有较好疗效。

(下转32页)

(上接36页) (四)腐植酸保留灌肠治疗病例,第六周复查病理结果有4%—42%的不同程度的改善,它较一般药物改善时间来得快,本文病例较少,观察时间尚短,远期疗效有待进一步探讨。

参 考 文 献

- 1、姜志深等:空军沈阳医院内科,实用内科杂志(4)5:252--253 1984
- 2、黄孟权、吴长寿等汇编:痰病诊断标准汇编、中国微循环学会 55、1984年3月
- 3、林志彬:北京风化煤腐植酸抗炎作用研究,北京医学院学报(2)7 1981

4、孙曼琴:北京风化煤黄腐酸抗炎作用的研究,北京医学院学报 1982 1

5、苏秉文、李彦等:腐植酸对大鼠实验性胃溃疡病理形态学的影响。江西腐植酸(1)1982

6、于仁吉等:不同种类的腐植酸对肠推进运动的影响。

7、Webel H and Jasiak C Pressth Peatcogr 1:436--417 1976

8、张德和等:风化煤腐植酸的结构表征化学学报39(5)401 1981

9、陈正立:不同来源腐植酸对免疫功能影响的初步研究。化学学术讨 (下转54页)

(来源:江西腐植酸,1985,3:33-36+54+32)

黄腐酸钠对微循环作用的研究

袁中元 朱良湘 倪惠兰 刘诚仪

(北京同仁医院内科微循环室)

薛全福 戴顺玲 吴云清

(中国医学科学院基础医学研究所病理生理学)

近年来不少研究表明,黄腐酸钠(Sodium Fulvate简称SF)是中药乌金散的一种有效成分^[1],能增加小鼠心肌营养性血流量^[2]。高血压病患者都伴有甲皱微血管血流速度明显减慢,服用黄腐酸钠后可使甲皱血流速度明显加快^[3]。为了定量研究黄腐酸钠对微循环的作用,应用微血管血流速度自动测量系统,以金黄地鼠颊囊和正常人作进一步研究。

一、材料和方法

用河南巩县制药厂生产的1.0%黄腐酸钠针剂,批号(791017)。酒石酸去甲肾上腺素(NA)稀释成50 μ g/ml。叙利亚种金黄地鼠14只,雌雄不拘,体重90—130克。戊巴比妥腹腔麻醉后,用中号钝头镊子沿一侧轻轻伸进颊囊底部,夹住盲端将颊囊翻出,以37 $^{\circ}$ C生理盐水冲去其上食物残渣,沿无血管处剪开一小口,用大头针把颊囊固定于有机玻璃制作的灌流盒上,再用小虹膜剪将疏松结缔组织除去,制备好透亮清晰的单层颊囊,定期滴注37 $^{\circ}$ C生理盐水保持正常湿润度。室温保持22—25 $^{\circ}$ C。应用透射光观察,显微电视系统放大283.5倍。找出相对应的微动脉(口径30 μ m左右)、微静脉(口径40 μ m左右)、集合毛细血管(口径10 μ m左右)。微动脉流态为线流、微静脉流态为线流或线粒流、集合毛细血管流态为粒流,电视屏幕上毛细血管不少于10条。实验前用闭路电视测量三种微血管口径、流态、毛细血管数、摄相并记录,用血流速度自动测量系

统定量连续描记血流速度^[4],每条血管每次描记时间不少于10秒。符合上述要求者方能开始实验。

1、颊囊局部滴加NA 2.5 μ g,其后1'、3'、5'、10'分别对各观测的微血管作上述测定,凡微动脉口径缩小明显、微静脉口径有缩小、毛细血管消失或接近消失,各血管流态变为粒缓流、摆流、停滞者延续10'方可继续作以下实验。

2、实验组8只地鼠用黄腐酸钠等渗液0.05 ml(含0.5 mg)滴于颊囊上,对照组滴以等量生理盐水,滴药后1'、3'、5'、10'、20'、30'分别对所观测的微血管作上述测定。在10'中所描记的血流速度,每秒取3个速度值,每条血管每次以30个速度值求出平均速度。各项测定由专人负责。

3、统计学处理:将各次微血管口径、流速的均值输入电子计算机,按 $Q = \pi \left(\frac{D}{2} \right)^2 V$ 公式(Q流量、D直径、V速度)算出不同时间的流量,再由电子计算机进行统计学处理,将滴黄腐酸钠后不同时间的流速、流量、口径与实验前正常状态和滴NA后10'微循环障碍时进行自身比较,作t检验,又与生理盐水对照组行组间比较,作方差分析。

二、实验结果

地鼠颊囊微血管用NA造成明显微循环障碍后,仅微静脉口径缩小不明显。滴生理盐水组,流速、流量均与滴NA后无任何改变。口径因微血管种类不同而异,微动脉口

径开始无变化, 20' 后, 部分微动脉口径有所恢复, 微静脉无明显变化, 毛细血管口径一直未能恢复。

1、黄腐酸钠对流速的影响

滴加黄腐酸钠1'后, 微动脉血流速度立刻增快, 持续到30', 与NA10'后的流速对比, ($P < 0.05 - 0.005$), 皆有明显差异, 以10'时为最显著。和同时的对照组相比, 1'—10'时比对照组的流速明显加快($P < 0.05 - 0.005$)。它使毛细血管流速开始增快的时间比微动脉稍延迟, 药后5'—30'血

流速度比NA后10'时明显加速($P < 0.05 - 0.005$), 以30'时速度最快。与对照组比, 5'—10'时有明显差别($P < 0.05$)。对微静脉流速亦有一定加快作用, 但比毛细血管的作用更晚, 药后10'—20'时比NA10'后明显增快($P < 0.05$), 组间相比仅20'时比对照组流速明显增快($P < 0.05$)。看来黄腐酸钠能拮抗去甲肾上腺素造成的微血流减慢或停滞, 对微动脉作用快、持续时间长; 微静脉作用慢而短暂, 对毛细血管的作用介乎两者之间(表1)。

表1 黄腐酸钠对地鼠颊囊微血管流速的影响(mm/s) $\bar{X} \pm SE$

		滴NA前	滴NA后 10'	给 药 后					
				1'	3'	5'	10'	20'	30'
微动脉	SF (8)	0.60 ± 0.05	0.10 ± 0.06	0.26* ± 0.03	0.30** ± 0.03	0.35* ± 0.04	0.35* ± 0.03	0.39 ± 0.08	0.54 ± 0.09
	NS (6)	0.65 ± 0.06	0.095 ± 0.05	0.12 ± 0.04	0.11 ± 0.02	0.13 ± 0.04	0.14 ± 0.05	0.17 ± 0.05	0.27 ± 0.07
毛细血管	SF (8)	0.39 ± 0.08	0	0.04 ± 0.03	0.16 ± 0.07	0.18* ± 0.06	0.23* ± 0.06	0.20 ± 0.04	0.27 ± 0.05
	NS (6)	0.32 ± 0.05	0	0	0	0	0	0.09 ± 0.05	0.13 ± 0.08
微静脉	SF (8)	0.43 ± 0.02	0.19 ± 0.05	0.24 ± 0.10	0.25 ± 0.05	0.25 ± 0.02	0.23 ± 0.05	0.43* ± 0.07	0.40 ± 0.08
	NS (6)	0.36 ± 0.03	0.11 ± 0.03	0.14 ± 0.04	0.11 ± 0.07	0.21 ± 0.07	0.20 ± 0.06	0.15 ± 0.05	0.25 ± 0.07

组间比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.005$

2、黄腐酸钠对地鼠微血管流量的影响

与NA后10'作自身比较, 黄腐酸钠滴加后微动脉血流量从1'开始即明显增加, 持续到30' ($P < 0.05 - 0.005$), 对微静脉和毛细血管血流量都在5'—30'时明显增加($P < 0.05$), 唯毛细血管在20'时($P < 0.005$)差异十分明显。组间对比亦以微动脉最显

著, 于药后3'—10'时血流量明显增多($P < 0.05$)。毛细血管的作用仅次于微动脉, 5'—10'时比对照组的血流量增加显著($P < 0.05$), 只是作用开始比微动脉稍慢, 对微静脉血流量无显著差别。

3、黄腐酸钠对地鼠颊囊微血管口径的影响

组 别		动物数	滴NA前	给 药 后						
				10'	1'	3'	5'	10'	20'	30'
微动脉	SF	8	346±67	12±8	84±18	128*±23	162*±30	189*±31	233±50	343±64
	NS	6	539±58	19±9	32±10	37±12	58±28	54±29	133±47	222±75
毛细血管	SF	8	46±13	0	2±2	24±15	19*±7	30*±9	28±6	38±11
	NS	6	56±12	0	0	0	0	0	19±12	30±19
微静脉	SF	8	295±34	93±27	135±70	148±28	159±13	157±46	310±47	302±64
	NS	6	394±71	89±33	108±52	92±74	181±73	166±72	173±80	287±98

注：组间比较* $P < 0.05$

对已有微循环障碍的地鼠颊囊微血管，局部给予黄腐酸钠对微血管口径的作用，因微血管的不同而异。它使微动脉、微静脉和毛细血管的口径都有明显扩张作用，从1'开始持续到30'（ $P < 0.05 - 0.005$ ），使堵塞而消失的毛细血管网又重新开放。三种微血管与对照组相应微血管比较结果表明：10'

时微动脉口径比对照组明显扩张（ $P < 0.05$ ），其余各次皆无统计学差别。对毛细血管的扩张作用最突出，药后3'—20'内口径都呈显著性增加（ $P < 0.05 - 0.005$ ），使之完全恢复到滴NA前的正常水平。黄腐酸钠对微静脉口径与对照组比无明显差别（表3）。

表3 黄腐酸钠对地鼠颊囊微血管口径（ μm ）的影响（ $\bar{x} \pm \text{SE}$ ）

组别	滴NA前	滴NA后							
		10'	1'	3'	5'	10'	20'	30'	
微动脉	SF (8)	26.5±1.5	9.1±2.9	19.1±2.0	22.9±1.3	23.8±1.0	25.9*±0.9	27.9±0.8	28.5±1.1
	NS (6)	36.2±1.2	11.8±3.6	13.8±3.2	16.8±3.8	16.8±3.8	19.1±2.6	30.3±2.0	31.7±1.4
毛细血管	SF (8)	11.8±0.9	0	3.2±2.1	8.6*±3.3	9.4**±2.0	10.6**±2.3	13.4*±0.8	12.9±0.6
	NS (6)	14.7±1.5	0	0	0	0	0	5.2±3.0	5.6±3.9
微静脉	SF (8)	29.4±1.4	25.6±1.2	26.8±1.2	27.9±1.2	28.5±1.0	28.8±1.2	30.6±0.9	30.9±1.3
	NS (6)	36.7±2.5	33.8±2.0	32.8±1.9	33.7±1.7	34.4±1.9	34.4±1.9	35.3±1.9	36.5±2.5

注：组间比较* $P < 0.05$ ** $P < 0.005$

4、黄腐酸钠对微血管流态和毛细血管数的作用

将微血管流态分七级：（Ⅰ）线流、（Ⅱ）线粒流、（Ⅲ）粒流、（Ⅳ）粒缓流、（Ⅴ）粒摆流、（Ⅵ）血流停滞、（Ⅶ）倒

流⁵⁷。

滴NA后微动脉和微静脉流态变为Ⅲ→Ⅶ，毛细血管中血流都为0，局部滴加黄腐酸钠后微血管流态恢复情况略优于生理盐水（表4）。

表4 滴药后不同时间恢复实验前流态的微血管支数

药 物	动物数	微 血 管	滴药后恢复实验前流态的微血管数					
			1'	3'	5'	10'	20'	30'
黄腐酸钠	6	微 动 脉	0	3	4	5	6	6
		微 静 脉	3	4	4	5	6	6
		毛 细 血 管	1	3	3	4	6	6
生理盐水	6	微 动 脉	0	0	0	0	4	4
		微 静 脉	0	0	0	0	1	2
		毛 细 血 管	0	0	0	0	0	0

毛细血管数：滴NA10'后，所有地鼠毛细管全部消失。滴生理盐水无改善，滴黄

腐酸钠后有恢复（表5）。

表5 滴药后不同时间恢复实验前毛细血管数的动物数

药 名	动物数	滴药后恢复实验前毛细血管的动物数					
		1'	3'	5'	10'	20'	30'
黄腐酸钠	6	2	4	5	5	6	6
生理盐水	6	0	0	0	0	0	0

三、讨论

1、黄腐酸钠对地鼠颊囊微循环作用特点

上述实验结果表明，去甲肾上腺素所造成的微循环障碍，局部应用黄腐酸钠对微动脉作用最迅速，它可使痉挛的微动脉口径扩张、流速明显加快、血流量增加，作用以药后10'最明显，其后上述作用持续存在，但由于对照组在30'有自然恢复的趋势而相比无统计学意义。对毛细血管的作用比微动脉延迟3'—5'左右，黄腐酸钠对毛细血管血流速度和血流量的增加都以5'—10'最明显，而毛细血管口径扩张的时间能持续到26'。

黄腐酸钠对微静脉的作用较小，除药后10'的血流速度比对照组明显加快外，对血流量和口径的改变都不明显。近年来已知不同微血管对去甲肾上腺素的反应不同，毛细血管前括约肌较微动脉强500—1000倍，较微静脉强1000—10000倍，这种收缩反应是通过 α 受体起作用的，我们的实验亦证明了上述论点，滴去甲肾上腺素后毛细血管变化最显著，口径、流速、流量都变成“0”，微动脉的痉挛亦很灵敏，其平均流速和口径只有正常 $\frac{1}{2}$ ，微静脉的痉挛虽有显著性，但其程度远比微动脉轻（表3）。黄腐酸钠对微血管作用的特点表明，它可能具有 α 受体阻断

剂的作用。

2、微血管自动测速系统的价值和不足处
实验结果表明,用血流速度自动测速系统,可以定量、实时地反映出微动脉、微静脉、毛细血管不断变化的血流速度,并可配合血管口径求出血流量的动态变化,扩大了对微循环变化的了解,对于研究中西医结合、微循环药理学及基础和临床微循环,可以提供大量有价值的定量信息,在探讨正常和病理情况下微循环的变化是很有意义的。其不足之处是测速上限受限,我们对微动脉、微静脉毛细血管共作22500个血流速度的记录进行分析,毛细血管和微静脉的血流速度都能记录下来,其测速上限为2mm/s。但地鼠颊微动脉844次流速的描记中,能测定血流速度者685次(占81.2%),有159次不能测出流速。所测到微动脉流速,大部分为0.761mm/s,因为正常微动脉血流呈线流,此时微动脉中红细胞、白细胞和血浆的间隔不清,摄象机就取不到黑白灰度差的信号,因而无法得到相似的信号曲线,也就不能求得线流的速度。说明该仪器对微动脉的测速上限有待改进。尽管如此,也反映实验中微动脉的血流速度,比所记录的更快,也说明

黄腐酸钠使微动脉血流加快的程度,可能比表上记录的数字更快。

参 考 文 献

- 1、北京同仁医院腐植酸研究室等:黄腐酸钠治疗急性胃及十二指肠出血与初步实验研究,北京医学2(5)261,1980
- 2、吕式琪等:黄腐酸钠对小鼠心肌营养性血流量的影响,北京医学,2(1):55,1980
- 3、袁中元等:高血压病治疗前后甲皱微循环的变化,北京第二医学院学报2(1):57,1981
- 4、袁中元等:微血管血流速度自动测量系统及应用,中华医学杂志,62(8):489,1982
- 5、田斗:微循环,科学出版社,北京第一版,1980第30页
- 6、李时珍:《本草纲目》石部九卷,金石之三及土部七卷,土之一。
- 7、袁中元等:黄腐酸钠对家兔血流变学的影响,药学通报,17(11):681,1982
- 8、张德和等:风化煤黄腐酸的结构表征,化学学报39:401,1981

(来源:江西腐植酸,1985,3:28-32)

黄腐酸对消炎痛或酒精引起的大鼠胃损伤和胃粘膜前列腺素 E 生成的影响

北京医科大学生理教研室 王德民 卢彦* 吕清浩
解放军总医院中心实验室 杨梅芳 郝秀华 李振甲

【摘要】 本文观察了黄腐酸对消炎痛或酒精引起的大鼠胃损伤和胃粘膜前列腺素 E 生成的影响。结果表明：(1) 消炎痛能明显地抑制正常大鼠胃粘膜 PGE 的生成，同时胃粘膜发生严重损伤。(2) 消炎痛对胃粘膜 PGE 生成的抑制作用能被黄腐酸所翻转，同时胃粘膜损伤的形成明显减少。(3) 黄腐酸对正常大鼠胃粘膜 PGE 的生成无影响。(4) 黄腐酸对无水酒精引起的胃损伤具有明显的细胞保护作用，但对胃粘膜 PGE 的生成并无影响。

我们曾发现非抗酸剂量的黄腐酸 (FuLv-ic Acid 简称 FA) 对消炎痛引起的大鼠胃粘膜损伤具有明显的预防作用⁽¹⁾。已知消炎痛是前列腺素 (PG) 合成的有效抑制剂，而 PG 对胃粘膜又具有明显的细胞保护作用⁽²⁾，因此设想 FA 对消炎痛引起胃损伤的预防作用机制可能与胃粘膜的 PG 有密切关系，本工作观察 FA 能否拮抗消炎痛对胃粘膜 PGE 的抑制作用。

另外，我们还发现非抗酸剂量的 FA 对无水酒精引起的大鼠胃粘膜损伤具有明显的细胞保护作用。无水酒精对胃的损伤可能是直接破坏粘膜细胞而与粘膜的 PG 无关。设想 FA 可能是对粘膜细胞的直接保护作用，本工作还观察 FA 预防无水酒精引起的大鼠胃损伤中对粘膜 PGE 的影响。

方 法

选用体重 200~250 克的雄性大鼠进行实验，实验前禁食 24 小时，自由饮水。

消炎痛引起的胃损伤：将消炎痛粉按 10 mg/ml 溶于 5%NaHCO₃ 溶液中，再用蒸馏

水稀释成 2 mg/ml 的细混悬液。实验时将上述消炎痛液按 20 mg/kg 的剂量由皮下注射。实验组在注射消炎痛前 1 分钟由皮下注射非抗酸剂量的 FA 10 mg/kg，对照组注射同量的生理盐水，4 小时后将动物处死，沿大弯将胃剪开，按以前描述的方法记录胃粘膜损伤情况⁽¹⁾，取胃体部粘膜进行 PGE 的测定。实验分 4 组，分组情况见表 1。

无水酒精引起的胃损伤：将大鼠幽门结扎，口服无水酒精 1 ml 以引起胃粘膜损伤，在给无水酒精前 1 分钟口服非抗酸剂量 (5 mg/kg) 的 FA 1 ml，对照组给以同量的生理盐水。在给酒精后 1 小时将动物处死，记录胃粘膜损伤情况并取胃体部粘膜进行 PGE 的测定。

实验中所用 FA 为河南省巩县制药厂生产的粉剂，批号 820701，实验前配制成 pH 7.4 的等渗溶液。

PGE 的测定：

1. 组织样品的制备：将所取胃体部粘膜

* 桂林市卫校进修教师。

mg 组织至微型研磨器中, 加入无水乙醇 0.2 ml 及生理盐水 0.8 ml, 电动研磨制成匀浆后吸出 0.5 ml 至提取管中, 用 0.1N HCl (按每 50 mg 组织加 0.1 ml 计算) 调 pH 3.5~4.0, 再加 ^3H -PGE₁ 50 μl (约 2000cpm) 供回收测定。然后用重蒸乙酸乙酯提取两次, 离心后将两次提取上清液合并, 置真空减压干燥。溶样后再经 100 目 0.5 $\times$ 10 cm 硅胶柱层析, 以苯-乙酸乙酯-甲醇 (60:40:2) 溶剂系统分离, 纯化得到待测物 PGE。

2. 测定方法⁽³⁾: 向测试管中依次加入: (1) 含不同浓度的 PGE 标准物溶液 0.1 ml 或向样品管中加 0.1 M 磷酸缓冲液 0.1 ml。 (2) 抗 PGE 血清 0.1 ml。 (3) ^3H -PGE₁ 标记液 0.1 ml, 振荡混匀后在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下反应 2.5 小时。 (4) 加入分离剂牛血清白蛋白-活性碳混悬液 0.1 ml, 混匀平衡后低温下离心, 将上清液全部倾入加有闪烁液的瓶中, 在 β -液体闪烁测量仪上测量放射性强度 (B)。T 为总放射性计数。

取 $B/T \times 100\%$ 结合百分率为纵座标, 不同浓度标准物的对数值为横座标, 绘制放免测定标准曲线。所测样品结合百分率可从曲线上查出相应的测定浓度, 再按各样品 ^3H -PGE₁ 回收率校正后计算出每单位组织重量所含浓度。

结 果

一、FA 对消炎痛引起的胃损伤及胃粘膜 PGE 生成的影响:

表 1 FA 对消炎痛引起的大鼠胃损伤和胃粘膜 PGE 生成的影响

组 别	动物数	损伤指数 $\bar{X} \pm \text{SE}$	PGE(pg/mg) $\bar{X} \pm \text{SE}$
A(盐水+盐水)	10	0	545 $\pm$ 40 ^a
B(盐水+消炎痛)	9	55.7 $\pm$ 8.6 [*]	246 $\pm$ 33 ^b
C(FA+消炎痛)	10	9.8 $\pm$ 2.8 [*]	404 $\pm$ 37 ^c
D(FA+盐水)	9	0	615 $\pm$ 88 ^d

* $P < 0.001$ ^a $P < 0.001$ ^b $P < 0.01$ ^d $P > 0.05$

由表 1 可见, B 组的胃粘膜损伤严重, 而

有高度显著性 ($P < 0.001$), 表明 FA 对消炎痛引起的胃损伤有预防作用。粘膜 PGE 含量 A 组与 B 组相比, 消炎痛可使正常大鼠胃粘膜 PGE 的生成减少 ($P < 0.001$), 表明消炎痛可使正常大鼠胃粘膜 PGE 的生成受到抑制。B 组与 C 组相比, 消炎痛对胃粘膜 PGE 生成的抑制作用被 FA 拮抗。而 FA 对正常大鼠胃粘膜 PGE 的生成则可能无影响 (D 组与 A 组相比)。

二、FA 对无水酒精引起的胃损伤及胃粘膜 PGE 生成的影响:

表 2 FA 对无水酒精引起的大鼠胃损伤和胃粘膜 PGE 生成的影响

组 别	动物数	损伤指数 $\bar{X} \pm \text{SE}$	PGE (pg /mg) $\bar{X} \pm \text{SE}$
盐水+酒精	9	44.9 $\pm$ 3.5	352 $\pm$ 62
FA+酒精	8	12.6 $\pm$ 2.5 [*]	323 $\pm$ 90

* $P < 0.001$

由表 2 可见, FA 对无水酒精引起的胃损伤具有预防作用, 与对照组相比, 损伤指数减少。两组粘膜 PGE 含量的差异不具统计学显著性 ($P > 0.70$)

讨 论

本实验结果表明, 消炎痛能明显地抑制大鼠胃粘膜 PGE 的生成, 同时胃粘膜发生严重的损伤, 这与 Basso 等⁽⁴⁾的实验结果一致。更重要的是我们首先发现消炎痛对胃粘膜 PGE 生成的抑制作用能被非抗酸剂量的 FA 所拮抗, 同时有效地减轻了消炎痛引起的胃损伤。提示 FA 对消炎痛引起胃损伤的预防作用机制不是由于抑制胃酸, 可能是由于 FA 拮抗了消炎痛对胃粘膜 PGE 合成的抑制作用, 从而加强了胃粘膜的细胞保护作用所致。近年来有文献报道⁽⁵⁾, 消炎痛引起胃损伤的主要病因可能与粘膜 PG 的生物合成受到抑制有关。本实验结果似支持了这一观点。

关于 FA 能拮抗消炎痛对胃粘膜 PGE 生成的抑制作用并预防胃损伤的发生, 这一现象不但在理论上具有重要意义, 而且也为临床应用提供一定的依据, 临床使用消炎痛有时引起胃溃疡, FA 可能通过以上作用预防人的急性胃损伤。关于消炎痛对胃粘膜 PGE 生成的抑制作用能被 FA 拮抗的机制有待进一步研究。

本工作还观察到, 非抗酸剂量的 FA 对无水酒精引起的胃损伤具有明显的预防作用, 而对粘膜 PGE 的生成并无影响。Konturek 等报道⁽⁶⁾, 无水酒精引起的胃损伤是其对粘膜细胞的直接破坏作用所致, 而与粘膜的 PGE 无关。因此, 我们设想 FA 对酒精引起胃损伤的预防作用机制是 FA 对粘膜细胞的直接保护作用。此现象与外源性 PG 的作用相似, FA 也许在临床上能代替外源性 PG 对人的急性胃损伤具有细胞保护作用。关于 PG 对胃粘膜的保护作

用的确切机制, 目前所知甚少。我们认为深入研究 FA 的细胞保护作用机制及其有效成分, 在理论和临床应用上都将有重要的意义。

参 考 文 献

1. 王德民等. 黄酯酸对消炎痛引起的大鼠胃粘膜损伤的影响. 北京医学院学报 1985,17(1):15.
2. Robert A, et al. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Gastroenterology 1979;77(3):433.
3. 陆中定等. 放射免疫分析. 原子能出版社, 1981:206.
4. Basso N, et al. Prostaglandin generation in the gastric mucosa of rats with stress ulcer. Europ Surg Res 1982;14(2):159.
5. Whittle BJR. Temporal relationship between cyclooxygenase inhibition, as measured by prostacyclin biosynthesis, and the gastrointestinal damage induced by indomethacin in the rat. Gastroenterology 1981;80(1):94.
6. Konturek SJ, et al. Prevention of ethanol and aspirin-induced gastric mucosal lesions by paracetamol and salicylate in rats: role of endogenous prostaglandins. Gut 1982;23(6):536.

(来源: 北京医学院学报, 1985, 3: 173-175+238)

黑腐植酸钠溶液“化痔灵”

注射痔核的疗效观察

袁嘉陵

罗承芳

(贵阳中医学院二附院)

我院于1985年3月至5月应用云南中医学院附院痔科配制的“化痔灵”(由昆明制药厂生产)注射痔核患者30例取得较好的效果。与此同时我们又用北京广安门医院研制的“消痔灵”注射痔核患者30例,作疗效对比,现将结果报告如下:

一、临床资料

(一)“化痔灵”组:本组30例,年龄最大的72岁,最小的21岁。

病程15年以上的3例,余为10年以下。

I期痔2例,II期痔13例,III期痔15例,混合痔18例。本组30例中有出血症状24例,痔核脱出17例,疼痛14例。

(二)“消痔灵”组:本组30例,年龄最大70岁,最小20岁。

病程十五年以上的6例,余为十年以下。

I期痔6例,II期痔12例,III期痔12例;其中混合痔20例。有出血症状的26例,痔核脱出24例疼痛20例。两组患者其病期及病情基本相同。

二、治疗方法

按常规法消毒肛周和痔核,抽取“化痔灵”。按四步注射法在痔核上动脉,痔核本体的粘膜和粘膜下层及洞状静脉丛注射药液。药液注射总量在8—20ml不等,注射完毕均用“化痔灵”栓剂塞入肛门。

“消痔灵”组也用同样方法,注射后不用栓剂。

三、疗程、疗效

两组患者均只需注射一次,少部份人因(上接25页)使用该药治疗外痔和直肠脱垂也有一定疗效。

七、小结

本组临床观察,以黑腐植酸钠配制“化

痔核多、大,或者注射时有遗漏,可在十天复查时补注射一次。

四、疗效标准:

(1)痊愈:无内痔脱出,不便血,内痔萎缩、消失并纤维化。

(2)显效:痔核不脱出,无出血现象或明显减轻,内痔均萎缩消失,只有小部份小痔存在。

(3)无效:治疗前后相同。

五、治疗结果:

(1)“化痔灵”组:痊愈24例,占80%;显效6例,占20%;总有效率为100%。

(2)“消痔灵”组:痊愈21例,占70%;显效6例,占20%;无效3例,占10%;总有效率为90%。

两组患者在注射药液后均能自行活动,除部份患者有不同程度的尿潴留和肛门坠胀感以外,无其它不良反应。

六、讨论:

(一)“化痔灵”是用黑腐植酸钠配制而成,它作用痔核的机制是:腐植酸钠有很强的收敛抗炎、消肿、止血等作用,能在痔核中引起无菌性炎症,结缔组织增生、痔纤维化和萎缩。起到止血、固脱和痔核消失的作用。

(二)“化痔灵”注射痔核疗效显著、安全、方法简便。Ⅲ期内痔亦能有效。患者术后无明显痛苦,毋须使用止痛剂,无毒性反应,术后未发生坏死、溃烂、出血等并发症是其突出的优点。我们还 (下转37页)

“化痔灵”注射痔核近期疗效100%。“化痔灵”特点是治疗简便、安全、痛苦少,疗效好,对Ⅲ期内痔亦能有效,是治疗痔核的一种理想注射剂。

(来源:江西腐植酸,1985,4:25+37)

黑腐植酸钠溶液“化痔灵”注射大白鼠皮肤肌肉及直肠粘膜病理形态学的观察和探讨

袁嘉陵

王勒渝

余广沃

陈刚

(贵阳中医学院第二附属医院外科)

(贵阳中医学院病理教研组)

指导者：外科主任、副教授龚允彬

云南腐植酸钠是一种有较强收敛、止血抗炎作用的高分子有机物。云南中医学院痔科用它配制成“化痔灵”注射痔核有效率达98%。我院也作了临床验证，取得了较好疗效。为进一步探讨腐植酸钠治疗痔核的作用机理，作了如下动物实验：

实验材料及方法

用云南春光制药厂生产的黑腐植酸钠精粉，按照“化痔灵”配方制成0.5%、1%、2%浓度注射液。

取体重200g成年雄性大白鼠，随机分为给药组和对照组。注射前常规消毒大白鼠前腿皮肤及直肠粘膜。给药组又按药物浓度的不同，分别以0.5%、1%和2%浓度分组注射。每点注射0.2ml药液。

对照组是以注射蒸馏水作对比，每处0.2ml。

分别于注射后三天、一周、一月、三月分批处死各组动物，取注射区皮肤、肌肉及直肠粘膜组织作病理学观察。

实验结果

从用药组和对照组的结果比较，可以看出：

1、用不同浓度腐植酸钠配制的“化痔灵”和用蒸馏水注射大白鼠的不同部位，不论时间长短均不会引起局部组织发生坏死和

出血。

注射“化痔灵”不造成局部组织发生明显的血管扩张充血、水肿。而注射蒸馏水，三天内可引起局部组织内发生较明显的血管扩张充血、水肿；一周后，血管扩张充血基本消失，水肿有所减轻。

2、用不同浓度的“化痔灵”注射在大白鼠的不同部位，三天内可出现较明显的炎细胞浸润及巨噬细胞增生反应，需一月后才逐渐减少。而注射蒸馏水对照组，局部组织炎细胞浸润现象在一周后即消失。

3、用不同浓度的“化痔灵”注射在大白鼠的不同部位，可促使局部组织出现大量纤维组织增生。注射时间在一个月和三个月后，纤维组织增生比三天、一周多。而注射蒸馏水不会引起大白鼠局部组织发生纤维组织增生。

讨 论

1、本实验的病理资料说明。在皮肤、肌肉及直肠粘膜中注射不同浓度的“化痔灵”在显微镜下可以观察到有炎性细胞浸润，大量巨噬细胞出现。同时纤维组织逐步增生，而血管并不扩张、间质无出血。这些情况证明了“化痔灵”能治疗各期内痔、混合痔，甚至外痔。它的作用机制是：引起无菌性、增生性炎症并使痔核出血停止，逐步纤维化，最后萎缩，从而达到治（下转29页）

（上接26页）愈目的。

2、在本实验中，不论“化痔灵”的浓度高低，组织短期内有一般渗出反应，但无出血和坏死现象，直肠粘膜组织仅有药物色素沉着，但随实验时间延长色素逐步变浅、消退。这些情况说明了用“化痔灵”治疗痔核具有付作用小、安全、方便的优点。

3、本组实验发现大白鼠注射药物后周围淋巴系统很活跃，淋巴结肿大、巨噬细胞、淋巴细胞增生，说明腐植酸钠能促使网状内皮系统的防御功能和免疫功能的增强，临床上还可以治疗其它一些疾病。我院就曾用黑腐植酸钠治疗癌症，胃溃疡和一些皮肤病，并取得一定疗效。

（来源：江西腐植酸，1985，4：26+29）

黄腐酸钠对小鼠铵中毒的影响

曾述之

贾蕊珠

(北京海淀医院)

黄腐酸为具有多种活性功能基团、带阴电荷之高分子有机酸^[1]，易与金属离子络合^[2]，亦可结合铵^[3]。这一化学性质在医学上可能具有解毒意义。本文试验黄腐酸钠(SF)对小鼠急性铵中毒的影响，以探讨在急性肝功能衰竭、血铵增高时，应用SF治疗的可能性。

方法与结果

一、SF对小鼠铵中毒死亡率的影响

用18—22g体重之小鼠，随机分为四组。两组为腹腔给药，另两组为灌胃给药。腹腔给药的实验组于腹腔注射SF100mg/kg，对照组于腹腔注射生理盐水0.5ml。10分钟

后，腹腔注射NH₄Cl800mg/kg。灌胃给药的实验组动物用SF1000mg/kg灌胃，对照组灌服生理盐水0.5ml。过45min，于腹腔注射NH₄Cl800mg/kg。观察动物死亡率。

小鼠在注射NH₄Cl后，腹壁紧张，两侧肋下凹陷，跑跳不安。3—5min后即出现惊厥现象。而后闭目俯卧似睡，逐渐失去翻正反射。中毒轻者约30min左右，又开始缓慢活动，乃至恢复常态。中毒重者在30min之内，经一阵或数阵惊厥后，或逐渐苏醒、或突发强直性抽搐而死。给药组与对照组的中毒反应未见明显差别。动物存亡情况如表1。

表1

黄腐酸钠对小鼠铵中毒死亡率的影响

组别	动物数	剂量与途径	存活数	死亡率% ($\bar{X} \pm SD$)	P值
生理盐水	15	0.5ml ip	1	93.33±6.44	<0.001
黄腐酸钠	10	100mg/kg ip	8	20.00±12.65	
生理盐水	16	0.5ml po	1	93.75±6.05	<0.05
黄腐酸钠	10	1000mg/kg po	5	50.00±15.80	

腹腔途径给药的对照组800mg/kg NH₄Cl引起动物死亡率为93.33%，实验组动物死亡率为20.0%。两组相比，经t检验，P<0.001，有非常显著性意义。口服途径的对照组动物死亡率为93.75%，实验组的死亡率为50.0%，两组相比，经t检验，P<0.05有显著性意义。

二、SF对小鼠铵中毒LD₅₀的影响

取体重为18—23g的健康小鼠，随机分组，实验组动物在腹腔注射SF100mg/kg，

10min后，于腹腔内注射不同剂量3% NH₄Cl溶液，按比例法求半数致死剂量(LD₅₀)。对照组动物先于腹腔内注射生理盐水，然后分批注射不同剂量3% NH₄Cl溶液，如上法求LD₅₀，结果列于表2。

结果说明注射SF的动物，对铵的耐受力明显提高。对照组NH₄Cl—LD₅₀为693.13±14.35mg/kg，SF组NH₄Cl—LD₅₀为848.20±16.25mg/kg。剂量提高155mg/kg。

表2

SF对小鼠 NH_4Cl — LD_{50} 的影响

组别	NH_4Cl mg/kg	动物数	存活数	死亡数	LD_{50} (mg/kg)
对 照	600	10	10	0	693.13 ± 14.35
	700	15	7	3	
	800	15	1	14	
	900	10	0	10	
SF	700	10	10	0	848.20 ± 16.25
	800	10	8	2	
	900	15	3	12	
	1000	10	0	10	

三、SF对异戊巴比妥钠诱导小鼠睡眠时间的影响

用22—28g体重的小鼠,随机分组。对照组腹腔注射生理盐水0.5ml,实验组动物

腹腔注射SF100mg/kg日,连续三日。第三日作上述注射后,过30min,每只动物腹腔注射异戊巴比妥钠100mg/kg,观察睡眠时间列于表3。

表3

SF对异戊巴比妥钠诱导小鼠睡眠时间的影响

组 别	动物数	剂 量	睡眠时间(分) $\bar{x} \pm \text{SD}$	P值
生理盐水	10	0.5ml	90.00 ± 14.6	>0.05
SF	10	100mg/kg	93.62 ± 18.5	

结果表明SF组,异戊巴比妥钠诱导的睡眠时间,与对照组相比,差别不大。经t检验, $P>0.05$,无显著性意义。

讨 论 与 小 结

给小鼠口服或腹腔注射SF,均能降低急性铵中毒死亡率。SF100mg/kg腹腔注射,可使其死亡率下降;口服SF,亦能使动物存活率提高。提示黄腐酸钠拮抗腹腔注射的铵中毒是有效的。

铵中毒为肝昏迷重要诱因之一^[4]。血铵增高至2.2mg%,即可诱至动物昏迷^[5]。如浓度增高达5mg%时,动物会立即死亡^[6]。在本实验中,由表2可见,腹腔注射SF100mg/kg后,小鼠 NH_4Cl — LD_{50} 从 693.13 ± 14.35 mg/kg提高至 848.20 ± 16.25 mg/kg

剂量增加155mg/kg(相当于 NH_4^+ 52.15mg/kg)。说明黄腐酸钠具有较强的解铵毒作用。其作用机制需待进一步探索。从提高的 LD_{50} 剂量,155mg/kg NH_4Cl ,按毫克分子量计,为2.897mmol/kg。而黄腐酸钠用量100mg/kg,设其平均分子量为500^[7],则按毫克分子量为0.2mmol/kg。因此,用黄腐酸钠的络合铵作用来解释这一解毒效应是不够的。可能有其它作用机制存在。

此外,黄腐酸钠带有较多的羧基,这一化学性质与多羧酸聚合物^[8]相似。后者抑制肝微粒体酶,阻滞肝脏解毒功能。黄腐酸钠是否亦如此?表3的实验结果证明用黄腐酸钠腹腔注射,100mg/kg/日,三天,对异戊巴比妥钠诱导的睡眠时间,没有明显影

响。说明在这一点上不同于多羧酸聚合物，这有利于黄腐酸钠的医疗应用。

人体氨基酸分解代谢中产生的铵，特别是从肠道吸收的大量铵都是在肝脏中转变为毒性低的尿素，再经肾脏排出体外。临床急性肝功能衰竭患者如急性黄色肝萎缩时，血液中游离铵将会升高而诱导肝昏迷。此刻使用具有抗炎作用及解铵毒作用的黄腐酸钠，可能会见到疗效。

参 考 文 献

- 1、刘康德 郑平 燃料化学学报 8:1 1981
- 2、陆长青等 腐植酸化学学术讨论会论

文集 P23, 1979

- 3、张则友、张允新 江西腐植酸 (3) : 15, 1983

- 4、Zeive L Arch Intern Med 118 : 211, 1966

- 5、Zeive F J J Pharmacol Exp Ther 191: 10, 1974

- 6、Baldwin E Dynamic Aspects of Biochemistry 2rd 1952

- 7、曾述之等 江西腐植酸 (4) : 49, 1982

- 8、Ottenberite R M et al 1978 Polymeric Drugs Ed by Domaruma L G P263

(来源: 江西腐植酸, 1985, 4: 27-29)

腐植酸作用重要脏器后的组织

化学及电镜观察

山西医学院 杨美林 王周南

内容提要: 本研究通过电子显微镜与组织化学方法, 观察了长期服用腐植酸钠小鼠的肝、脾及小肠等脏器。发现肝细胞粗面内质网增多; 脾脏巨噬细胞增加, 巨噬细胞内的溶酶体也增多; 肝糖元与小肠上皮细胞的硷性磷酸酶未见明显变化。

我们发现棕腐植酸钠对机体主要脏器无毒害和不良作用, 不引起光镜下组织结构的改变, 但对脾脏的巨噬细胞有增强功能的作用^[1]。为进一步探讨腐植酸对身体重要脏器的作用, 我们又应用多糖及硷性磷酸酶的组织化学方法和透射电镜, 观察了腐植酸对肝、小肠内这些物质的影响和肝、脾超微结构的变化。现报告如下。

材料与方法

本实验用的棕腐植酸钠结晶是由大同利群制药厂出产, 实验用的是其0.2%的水溶液。实验动物是健康小鼠共27只, 正常组, 雄6只, 雌4只; 实验组, 雄6只, 雌11只。体重平均在35克左右。实验组17只, 每天给以0.2%腐植酸水溶液作为饮用水, 任其饮用, 时间长达150天。对照组10只, 饮用自来水。将小鼠用颈椎脱臼术处死, 从实验组及对照组的每只小鼠取其肝、脾1mm³组织块, 用2%二甲肼酸钠缓冲戊二醛和1%锇酸双固定, 环氧树脂包埋, 以LKB超薄切片机切超薄切片(50nm), 用醋酸铀及枸橼酸铅双染色, 用JEM 100C×电镜观察。另对每只小鼠取肝脏6mm³组织块, Carnoy氏液固定, 石蜡切片, 用PAS法显示肝糖元; 再取十二指肠, 用冷丙酮固定, 石蜡切片, 用Gomori法显示小肠粘膜上皮细胞的硷性磷酸酶, 酶在光镜下观察。

结 果

透射电镜观察: 对照组小鼠的肝细胞内有大量丰富的线粒体在细胞体内均匀分布, 线粒体多呈圆形、椭圆形, 内外双层膜及嵴结构清晰, 嵴呈板层状。粗面内质网扁囊状, 均匀分布于线粒体之间, 互相呈平行排列(图1、2)。肝窦及胆管结构清晰。细胞质内有丰富致密的电子密度高的糖元颗粒。在对照组小鼠的脾巨噬细胞体内可见有少量、单个的初级溶酶体(图3), 同时还可见发育良好的Golgi复合体及线粒体等细胞器。实验组肝细胞比对照组肝细胞, 粗面内质网增多密集, 在电镜×12000下观察, 出现线粒体的间距较对照组增宽。此增宽的部位为密集排列的粗面内质网所充填, 扁囊状的粗面内质网有小的分支皱襞, 弯曲呈迷路样病囊。扁囊平行排列, 膜表面布满电子密度高的颗粒状核蛋白体(图4、5)。在对照组与实验组的肝细胞内, 均可见丰富的电子密度高的糖元颗粒。两组的糖元分布情况无明显差异。实验组脾的巨噬细胞比对照组增多。巨噬细胞体内的溶酶体较对照组明显增多, 有数个溶酶体聚集现象, 同时溶酶体内容物均为电子密度高的深色物质, 为次级溶酶体(图6)。

组织化学方法的观察: 对照组与实验组的肝细胞, PAS强阳性的肝糖元颗粒分布均丰富。两者无明显差异。对照组与实验组的十二指肠粘膜上皮的纹状缘(微绒毛)的硷性磷酸酶反应, 均为强阳性。两组的反应强度也无明显差异。

讨 论

腐植酸是植物腐败分解后形成的一类天然有机弱酸。近年来报道,腐植酸对某些疾病有较好的疗效。国内也进行了大量动物实验研究,如腐植酸的抗炎作用^[2,3]、抑制胃酸分泌、促进胃溃疡愈合^[4]以及抗肿瘤的促进免疫功能^[5]的研究等。本实验发现,腐植酸可使肝细胞粗面内质网增多。粗面内质网是制造蛋白质的细胞器,这说明腐植酸有促进肝细胞内的蛋白质合成。而肝细胞是合成本身需要的各种蛋白质以及所有血浆蛋白(免疫球蛋白除外)的地方。国内报道,泥炭腐植酸钠给小鼠皮下注射,可促进小鼠血清蛋白质量的增加;Sibal报道,给家兔注射腐植酸,可使血清总蛋白量升高^[6,7]。因此,本研究实验组的肝细胞内粗面内质网增多,蛋白质合成的功能旺盛、活跃,所产生的蛋白质就是血浆蛋白质。从超微结构上证实,腐植酸对肝细胞具有这一作用。腐植酸钠作为外源性物质,对肝细胞内质网是一刺激因素,能促进其增殖及功能活跃,使蛋白质合成功能旺盛。尤其肝、肾疾病时,在营养不良所造成的血清蛋白量低下的情况下,用腐植酸,可增加肝细胞血清蛋白质的合成,提高肝细胞的代谢功能,使全身营养状态改善,有利于疾病的痊愈。

肝细胞另一重要功能是,合成和储存糖元,以调节血糖浓度相对稳定。国内动物实验报道,腐植酸钠应用于家兔,可使家兔血糖浓度有明显一过性增高,同时,其增高的程度与腐植酸应用的剂量有依赖关系^[8]。本实验组的PAS反应,肝糖元的分布呈强阳性反应,与对照组比较并不减少。电镜观察,两组肝细胞内糖元颗粒均丰富。这说明长期应用腐植酸,对肝细胞的糖代谢、糖的储存,无不良影响。

大量的动物实验均证明,腐植酸有明显

的抗炎作用,除对炎症的渗出和水肿有明显的抑制作用⁹外,还可激活巨噬细胞,增强其吞噬功能。这也说明对机体整个单核吞噬细胞系的功能的促进,积极调动机体的防御机制。巨噬细胞具有多种重要功能,它既是单核吞噬细胞系的主要成员,以吞噬作用完成对机体的非特异性的免疫功能;又是机体特异性免疫反应中的调节者,对细胞免疫和抗体形成的体液免疫都有促进作用。它可活化淋巴细胞,通过巨噬细胞本身的Ia抗原与外来抗原结合,对淋巴细胞致敏,使淋巴细胞积极进行免疫反应¹⁰。据国内报道,临床上有一些疾病需长期服用大量的肾上腺皮质激素治疗,但这激素对巨噬细胞有抑制功能,使吞噬作用低下,结果降低免疫力。若合并用腐植酸制剂,可降低激素对巨噬细胞的抑制作用,促进疾病痊愈^[10]。以上报道,与我们的实验结果一致。腐植酸钠对脾,使巨噬细胞内溶酶体增多,并显示为次级溶酶体,均证明其功能的活跃与增强脾内浆细胞增多,这说明脾淋巴细胞受腐植酸作用促进其对抗原的反应。这可能是通过增强巨噬细胞的作用,使B淋巴细胞分化为浆细胞,产生抗体,从而增强机体的防御能力。

(图片见插页)

主要参考文献

- 1、杨美林等,1982年全国腐植酸医药应用科研协作会议资料汇编 1982; 110
- 2、林志彬等,北京医学院学报 1980; 12 (3): 210
- 3、孙曼琴等,生理科学 1982; 2 (7): 28
- 4、王德民等,北京医学院学报 1982; 14 (2): 83
- 5、张章林等,河南医学院学报 1983; 18 (1): 11

6. Lin C, et al, Science 1975; 190 : 465

7. Motta P M, et al, hepatology 1982; 15

8. 于吉人等, 生理科学 1982; 2(2): 16

9. Oppenheim J J, The Macrophage Cellular Function in Immunity and Inflammation 1981: 127

10. 吴铁等, 1982年全国腐植酸医药应用科研协作会议资料汇编 1982: 62

腐植酸作用重要脏器后的组织化学及电镜观察

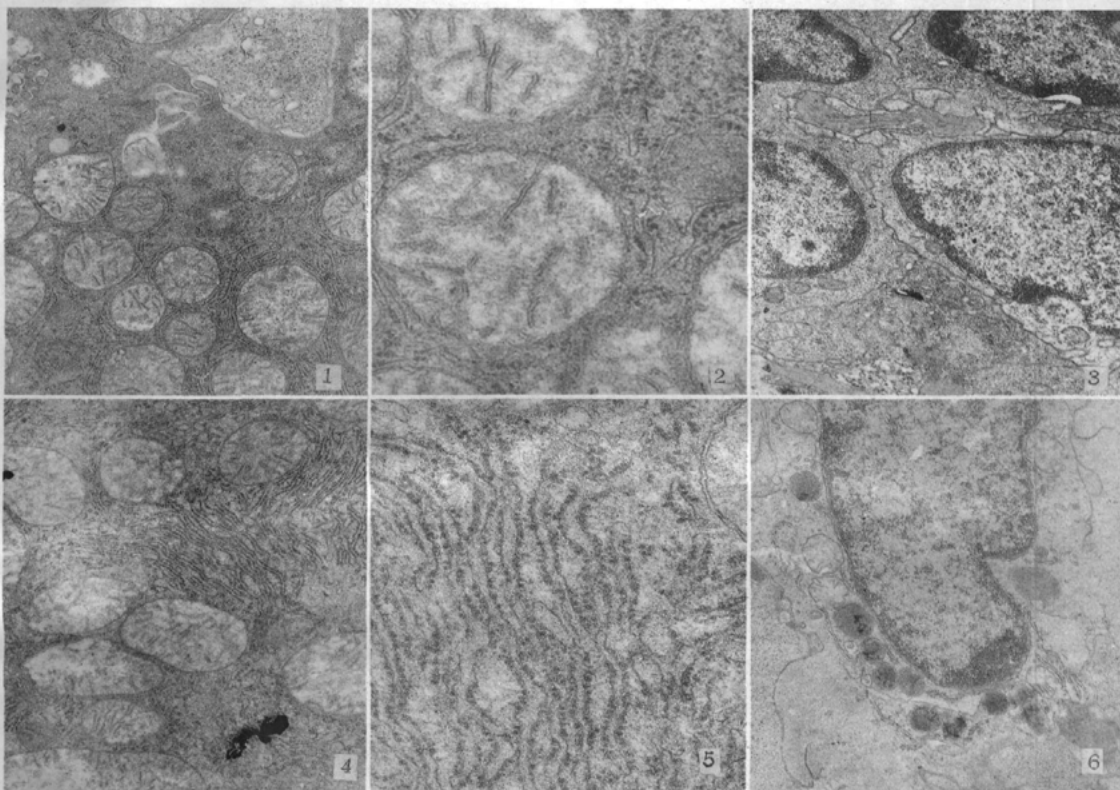


图1. 正常肝的线粒体及其扁囊状内质网 ×12000

图3. 正常脾的巨噬细胞和淋巴细胞 ×8800

图5. 腐植酸肝的内质网增多呈分支皱襞状 ×37000

图2. 正常肝的线粒体及内质网分布 ×37000

图4. 腐植酸肝的内质网增多 ×12000

图6. 腐植酸脾的巨噬细胞内的次级溶酶体 ×8800

胃回肠错误

吻合的X线诊断



图1. 输出样仅有20厘米长, 大部分钡剂进入右半结肠。

图2. 吻合口距回盲部50厘米, 输入样部分充盈, 近吻合口肠管扩张。

(来源: 山西医药杂志, 1985, 6: 331-333+383+389)