

腐植酸对小鼠肝糖原的影响

湛江医学院组胚教研室 张志平 温淑芳

【摘要】 本文初步探讨北京延庆腐植酸对小鼠肝糖原含量的影响，观察到一次给药组（腹腔注射腐植酸100mg/kg）小鼠肝细胞内糖原含量，随着时间延长呈直线下降的趋势，至给药后24小时，肝糖原明显减少，提示腐植酸在一定时间内有分解肝糖原的作用。

研究资料表明腐植酸有多方面的生理效应：临床试用发现腐植酸在治疗体表炎症、某些胃肠道疾病有一定疗效^{①②}；动物实验已提示腐植酸对肾上腺皮质功能有兴奋作用^③；腐植酸对物质代谢也有影响，能抑制ATP酶对ATP的分解^④。在糖代谢方面，腐植酸能使已糖激酶的活性升高^⑤，国内于吉人等报道腐植酸能升高血糖^⑥。考虑到血糖与肝糖原有相互的生理联系，腐植酸既能升高血糖，也可能会使肝糖原发生变化。

本实验目的在于观察腐植酸对肝糖原的影响。

材料与方法

一、药物 本实验使用北京海淀医院制备的北京延庆泥炭腐植酸，实验时使用1%水溶液。

二、动物 选用健康小白鼠共143只，雌雄兼有，体重为18-25克，根据各个实验内容的不同分实验组和对照组，并按不同途径、剂量及杀死动物前的禁食时间不同分别处理，分笼饲养动物。实验期间动物定量喂食普通饲料，正常供给饮水。

三、取材和染色 分批取材，各实验组和对照组动物一同取材和固定，断颈杀死动物后于1分钟内迅速取材，每只动物均取新鲜肝右叶 $0.7 \times 0.3 \times 0.2$ 厘米大小的组织块，固定于冷Carnoy氏液，石蜡切片厚 6μ 。分别染色：（1）以McManus氏过碘酸-Schiff氏反应（PAS）的组织化学法显示肝糖原，（对照片入Schiff氏液前先用唾液消化1小时）；（2）以苏木素-伊红（HE）染巴，显示一般肝组织结构。PAS与HE两种染色后的标本表在同一载玻片上，以便对比观察。

四、肝糖原计量 依照黄世济^⑦采用的观察糖原出现量的半定量法，将其法略加修改，进行计分计算，所得结果进行统计学的处理。

实验和观察结果

一、对照实验

为了对比观察正常喂食小鼠与禁食24小时的小鼠肝脏组织学结构和肝糖原含量水平的差异，以及禁食后饲葡萄糖小鼠肝糖原变化情况，特作如下实验：将体重18-25克健康雄性小鼠23只分为3组：A组正常喂食；B组单纯禁食24小时；C组禁食24小时，但在

杀死前4小时灌胃一次50%葡萄糖0.2ml/只。三组实验动物同时断头取材。实验结果如下：

1. 组织学观察：HE染色，正常小鼠肝脏的肝小叶分界不明显，小叶间结缔组织很少，肝细胞索排列较整齐，肝细胞质中分布细小致密均匀的嗜硷性颗粒。

禁食24小时的小鼠肝细胞质出现较多小空泡，嗜硷性颗粒显著减少，血窦略变窄。禁食后饲葡萄糖的小鼠肝组织结构与单纯禁食的小鼠无明显差异。

2. 组织化学肝糖原观察：PAS染色，正常喂食动物肝细胞中，糖原含量较丰富，被染成紫红色，均匀地分布于胞质中。糖原颗粒的大小形状均不一致，有的细小散在，有的则凝集成较大的团块，或是成群的堆积，肝小叶中各个肝细胞的糖原含量不等。经禁食24小时正常对照动物，其肝细胞中糖原颗粒完全消失，或仅见于极少数的细胞中存在微量的细小糖原颗粒。禁食后饲葡萄糖的动物，其肝细胞糖原含量丰富，主要呈细小致密颗粒。

三组实验动物肝糖原总积分统计结果见表一。

表一 对照实验小鼠肝糖原含量水平比较

组别	动物只数	平均体重(g)	肝糖原总积分 $\bar{X} \pm SD$	P值 与组比较B
A. 正常喂食组	7	20	73 ± 1.25	<0.001
B. 单纯禁食组	8	20.5	3 ± 1.36	
C. 禁食 + 饲葡萄糖组	8	20.1	69.5 ± 3.07	<0.001

结果可见，A、C两组动物肝糖原含量与B组比有非常显著差异，C组亦接近A组水平，因而认为本实验所用肝糖原半定量积分算法能反映肝糖原含量的升降变异，有助于观察腐植酸影响小鼠肝糖原含量变化的情况。

二、腐植酸一次给药对小鼠肝糖原的影响

取体重18-25克雄性小鼠80只，对照组和给药组各分4批分期取材，各批动物均在杀死取材前禁食4小时(目的是排除食物影响)。给药组腹腔一次注射腐植酸100mg/公斤，对照组注蒸馏水，分别于注药后1、2、8、24小时取材，给药组与对照组同时取材，结果如下：

1. 组织学观察：HE染色各给药组动物肝脏均无明显变化，组织结构与对照组相同。

2. 组织化学肝糖原观察：各组肝糖原总积分见表二及图1。

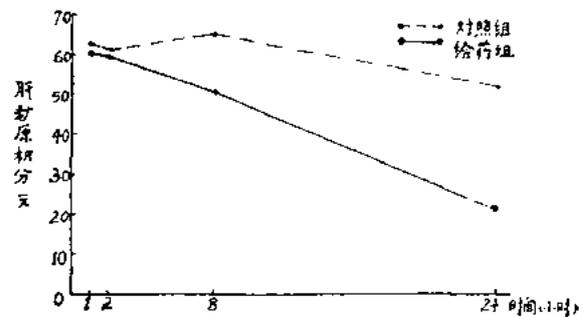


图1

表二 腐植酸一次给药对小鼠肝糖原的影响

注药后 取材时间	动物只数		平均体重(g)		肝糖原积分 $\bar{X} \pm SD$		P值
	对照组	给药组	对照组	给药组	对照组	给药组	
1小时	10	10	21	21	62.7 ± 3.9	60.1 ± 4.1	>0.05
2小时	10	10	21	21	61.4 ± 3.5	59.2 ± 4.4	>0.05
8小时	10	10	21	21	64.2 ± 3.16	50.5 ± 8.66	>0.05
24小时	10	10	19.4	19.5	51.9 ± 5.7	20.9 ± 6.60	<0.01

三、腐植酸多次给药对小鼠肝糖原的影响

取体重18-22克雄性小鼠20只,分给药组与对照组。给药组小鼠每天一次腹腔注射腐植酸25mg/公斤,连注五天,于末次注射后24小时杀死取材,(取材前禁食4小时),对照组注蒸馏水。两组同时取材,并于取材前称体重。

结果:组织学检查两组动物肝脏结构均未见明显变化;两组动物肝糖原总积分比较无明显差异。见表三:

表三 腐植酸多次给药对小鼠肝糖原的影响

组别	动物只数	平均体重(g)	肝糖原总积分 $\bar{X} \pm SD$	P值
对照组	10	19.8	64.3 ± 2.3	>0.05
给药组	10	19.8	58.3 ± 3.4	

四、腐植酸对禁食小鼠葡萄糖灌胃后的肝糖原合成影响

已知禁食24小时使小鼠肝糖原减少,饲葡萄糖后肝糖原可重新合成,本组实验观察腐植酸对禁食小鼠灌胃葡萄糖后肝糖原的合成影响。

取18-22克小鼠20只,分给药组和对照组,两组动物均禁食24小时,于取材前4小时,给药组每只动物灌胃50%葡萄糖0.2ml,同时腹腔注射腐植酸0.2ml(100mg/公斤),对照组灌胃等量葡萄糖和腹注等容积蒸馏水。结果见表四:

表四 腐植酸对禁食小鼠灌胃葡萄糖后肝糖原合成影响

组别	动物只数	平均体重(g)	肝糖原总积分 $\bar{X} \pm SD$	P值
给药组	10	18.3	54.1 ± 3.1	>0.05
对照组	10	18.2	54.9 ± 2.77	

讨 论

关于腐植酸对肝糖原的作用影响，研究资料甚少，本文在此方面作了初步的实验性探讨工作。从实验二结果可见（表二及图 I），腐植酸一次给药后（腹腔注射），给药组的肝糖原含量（即肝糖原总积分 \bar{X} ），随着时间延长呈直线下降的趋势，在24小时取材的给药组肝糖原含量明显减少，与对照组比有非常显著差异。提示在本实验条件下，腐植酸可能促使肝糖原分解，这与于吉人等⁵推测腐植酸使血糖升高是肝糖原分解结果的解释相吻合的。并且，实验四的结果（表四）虽呈阴性，但它表明，腐植酸不影响禁食动物吸收葡萄糖合成肝糖原的代谢过程，提示腐植酸对肝糖原的合成并无抑制作用。从上述结果推测，在肝糖原的合成与分解代谢过程中，腐植酸的作用可能在于促使肝糖原的分解。至于腐植酸作用在肝糖原分解的那一处环节，尚待通过进一步实验加以研究。

*本院药理教研室王宗锐老师提供实验用腐植酸，特此志谢。

*本实验工作于1983年基本完成，因作者外出进修，故延至1985底修改完稿。

参 考 文 献

- (1) 王宗锐等：腐植酸抗炎作用研究，江西腐植酸，(1)：31，1982
- (2) 黄永奎：腐植酸化学文摘(1955—1979)，科学出版社，P.562—567，1982
- (3) 凌光鑫等：腐植酸对红细胞ATP酶活性的影响，中国化学会腐植酸化学学术讨论会论文摘要汇集(第二次会议)(医)1页，1981
- (4) 秦万德：腐植酸在医药方面的应用概况，江西腐植酸，(2)：1，1981
- (5) 于吉人等：泥炭腐植酸对家兔血糖浓度的影响，同(3)(医)15页，1981
- (6) 黄世济：人体不同部位表皮及其衍生结构的糖原，解剖学报，8(3)：374，1965

(来源：广东解剖学通报，1985，Z1：10-13)

黄腐酸钠的毒副作用研究

药理研究室 袁盛榕 王书锦 甘 哲

罗慧英 侯欣荣 姜 铭

病理解剖教研室 董小黎 郑国芬

提要：黄腐酸钠具有抗炎、止血、抗肿瘤作用，并已用于临床。我们进行了黄腐酸钠的刺激试验（家兔）、致敏试验（豚鼠）、急性毒性试验（小鼠）及亚急性毒性试验（家兔），以研究其毒副作用，探索注射给药的安全用药范围。

结果表明：黄腐酸钠无致敏作用。肌注浓度在1%以下时对组织无刺激作用。急性毒性很小，腹腔注射的 $LD_{50} \pm I.05 (LD_{10}) = 1728 \pm 110.57 \text{mg/kg} (1417 \text{mg/kg})$ ；小剂量（8mg/kg——相当于临床肌注用量的10倍），低浓度（<0.8%）连续肌注较长期（8周）给药时，未发现对动物的毒性反应，而剂量过大（>40mg/kg——临床剂量的50倍）时，则对肝脏产生毒性反应。这说明注射给药时，如以8mg/kg以下较长期连续注射给药较为安全。

黄腐酸钠（Sodium Fulvate）为一种高分子有机复合物，是广泛存在于自然界的腐植酸的有效成分之一。据国内外学者报道，腐植酸有抗炎、止血、抗肿瘤等多种药

理活性，其中以抗炎作用较为突出。近年来国内许多学者证明了国内许多地方的产品的各种组分均有抗炎作用，但随产地不同、组分不同，其抗炎作用有强弱之分。其中以北

京风化煤的黄腐酸钠的抗炎作用最强⁽¹⁻⁵⁾。并有临床报道腐植酸对风湿性关节炎、类风湿性关节炎、阴道炎等许多炎症性疾病均有一定疗效。但其毒理作用的研究，尚未见系统报道。因腐植酸是一类有机复合物，其成分复杂，常因其成因不同，提取工艺不同，组分亦不完全相同，故其药理作用及毒性反应亦不完全相同。为了掌握北京风化煤黄腐酸钠的毒理学资料，以指导临床合理用药，故对北京斋堂风化煤黄腐酸钠进行了毒副作用的初步探讨。现将结果报告如下：

实验材料

1. 药物：北京斋堂风化煤黄腐酸（由北京第二制药厂提取，批号820422-1）。

2. 制剂：①自行配制成pH=7的黄腐酸钠溶液，供急性毒性试验用。

②黄腐酸钠注射液（由北京第四制药厂制备）规格：0.4%—2ml；0.8%—5ml；4%—5ml；8%—5ml。批号820526，用于致敏、刺激和亚急性毒性试验。

3. 动物：豚鼠、小白鼠、家兔均由本院动物室供应。

方法与结果

一、黄腐酸钠的致敏试验

取体重为250~350g之豚鼠6只，雌雄不拘，每只动物隔日腹腔注射0.4%黄腐酸钠注射液0.5ml（相当于7mg/kg），连续三次，于给药后第14日及21日各取一半动物，每只静脉注射0.4%黄腐酸钠注射液1ml，进行攻击。注药后连续观察3—6小时，未见兴奋不安、哮喘、呼吸困难等任何过敏反应的症状出现。

结果表明黄腐酸钠无致敏作用。

二、黄腐酸钠的局部刺激作用

1. 家兔臀部肌肉注射法：取体重为1.5~2.0kg的白色家兔12只，雌雄各半，

每兔一侧臀部肌肉注射0.4%黄腐酸钠注射液1ml，对侧同法注射等量生理盐水作对照。于给药24小时后解剖动物，取注药部位肌肉组织进行肉眼及镜下检查，均未见到红、肿、充血等炎症性反应出现。

2. 家兔滴眼法：取白色家兔12只，雌雄各半，于每兔一侧眼内滴入0.4%黄腐酸钠注射液0.05ml，另一侧眼内滴入等量生理盐水。给药后4~8小时未见兔眼有红、肿、充血等炎症反应出现。

以上结果表明，0.4%黄腐酸钠注射液对组织无刺激作用。

三、黄腐酸钠的急性毒性试验

取体重为18~22g之昆明种小白鼠60只，雌雄各半，按综合法⁽⁹⁾进行LD₅₀测定。将动物随机分为6组，各组小鼠均按不同剂量腹腔注射黄腐酸钠溶液。连续观察给药72小时内小鼠中毒死亡情况。

结果用药后不久，小鼠则出现烦躁不安、活动频繁、扭体等反应。约15分钟左右开始安静、嗜睡，但触之能醒；于30分钟左右开始有动物死亡，多数动物于4~8小时内由于惊厥、呼吸困难而死亡。72小时内存活者，均活泼，健在。

计算黄腐酸钠小鼠腹腔注射的半数致死量为LD₅₀ ± L⁹⁵ (LD₁₀) = 1728 ±

110.57mg/kg (1417mg/kg)。

四、黄腐酸钠的亚急性毒性试验

1. 观察指标：一般状态（体重、进食量、活动情况）。生化指标：白细胞总数、白细胞分类、血红蛋白、肝功能（SGPT—金氏法）、肾功能（血清尿素氮—二乙酰—脲显色法）。

2. 方法：取体重1.5~2.5kg灰色家兔40只，测定各项生化指标正常值后，随机分成四组，每组动物分别按8mg/kg（用0.8%注射液）；40mg/kg（用4%注射液）；80mg/kg（用8%注射液）的不同剂量及等

量生理盐水臀部肌肉内注射，每日一次，双侧交替注射，连续给药8周后，每组各处死一半动物，其余动物停止给药继续喂养4周后全部处死。整个实验期间，定量喂食，并每日观察记录动物活动状态，每两周测定各种生化指标一次。所有动物处死后均剖取心、肝、脾、肺、肾、胃、肠、脑和注药部位肌肉组织进行病理检查。

3. 结果:

(1) 一般状态: 给药4周后，各组体重均有增长，但增长率各不相同，其中以8 mg/kg剂量组增长率最高，而以生理盐

水组增长率最低(见表1)。将各组体重增长率与生理盐水组的增长率比较，经t测验，8 mg/kg药物剂量组与盐水组差异非常显著($P < 0.01$)。40 mg/kg组与盐水组差异亦显著($P < 0.05$)。给药5—8周期间，各组动物均出现死亡，但死亡数不等，以80 mg/kg组死亡率最高(经解剖，死亡原因暂难确定，待查)。但各存活动物体重仍继续增长，增长率仍不相同，与盐水组对照，差异均不显著($P > 0.05$)。停药4周后，体重仍以8 mg/kg组最高，与盐水组比较，差异不显著。

表1 黄腐酸钠对家兔体重增长的影响

分 组	家兔体重 (kg) ($\bar{X} \pm SD$) 及 增率 (%)						
	给 药 前	给 药 后					
		4 周		8 周		停药后4周	
		体 重	增 长 率	体 重	增 长 率	体 重	增 长 率
生理盐水 1ml/kg	1.99 ± 0.26 (10)	1.98 ± 0.16 (10)	-0.50	2.43 ± 0.33 (8)	23.97	2.13 ± 0.15 (8)	16.39
0.8%黄腐酸钠 8mg/kg	1.93 ± 0.04 (10)	2.29 ± 0.24 (10)	18.65**	2.40 ± 0.33 (9)	23.71	2.43 ± 0.21 (3)	19.70
4%黄腐酸钠 40mg/kg	1.91 ± 0.21 (10)	2.14 ± 0.27 (10)	12.04*	2.20 ± 0.27 (9)	18.32	2.18 ± 0.23 (5)	11.22
8%黄腐酸钠 80mg/kg	2.11 ± 0.19 (10)	2.18 ± 0.34 (10)	2.37	2.10 ± 0.47 (7)	0.47*	2.10 ± 0.00 (2)	0.00

表2 黄腐酸钠对家兔血红蛋白含量的影响

分 组	家兔血红蛋白含量 (mg%) $\bar{X} \pm SD$			
	给 药 前	给 药 后		
		4 周	8 周	停药后4周
生理盐水 1ml/kg	10.95 ± 1.22 (10)	11.30 ± 0.94 (10)	12.36 ± 0.79 (8)	11.67 ± 2.89 (3)
0.8%黄腐酸钠 8mg/kg	10.93 ± 0.86 (10)	12.40 ± 0.66 (10)	11.39 ± 2.10 (9)	11.00 ± 0.87 (3)
4%黄腐酸钠 40mg/kg	11.33 ± 1.28 (10)	11.40 ± 0.39 (10)	12.31 ± 1.36 (9)	11.40 ± 0.43 (5)
8%黄腐酸钠 50mg/kg	11.04 ± 1.09 (10)	10.30 ± 1.11 (10)	10.92 ± 0.58 (7)	12.00 ± 1.40 (2)

进食情况,除80mg/kg剂量组进食稍减(约减少定量的1/5)外,其余各组进食均良好。

一般状态,大剂量组(80mg/kg)动物喜静卧、较安静、其余组动物均活泼好动。

结果表明,黄腐酸钠小剂量(8mg/kg)、

中剂量(40mg/kg)时,均可明显促进动物体重增长。

(2) 各组动物用药前后的各项生化指标变化(见表2—5)。

实验期间,黄腐酸钠对家兔白细胞分类

表3 黄腐酸钠对家兔白细胞总数的影响

分 组	家兔白细胞总数(万/mm ³) $\bar{X} \pm SD$			
	给 药 前	给 药 后		
		4 周	8 周	停药后4周
生理盐水 1ml/kg	1.09±0.25 (10)	0.96±0.18 (10)	1.06±0.17 (8)	0.97±0.13 (8)
0.8%黄腐酸钠 8mg/kg	0.91±0.20 (10)	0.98±0.23 (10)	1.08±0.23 (9)	0.90±0.09 (3)
4%黄腐酸钠 40mg/kg	1.08±0.29 (19)	1.04±0.70 (10)	0.92±0.13 (9)	0.86±0.08 (5)
8%黄腐酸钠 80mg/kg	0.95±0.35 (10)	1.28±0.42* (10)	1.90±0.76* (7)	1.24±0.04 (2)

表4 黄腐酸钠对家兔SGPT的影响

分 组	家兔SGPT(u/100ml) $\bar{X} \pm SD$			
	给 药 前	给 药 后		
		4 周	8 周	停药后4周
生理盐水 1ml/kg	78.6±15.1 (10)	75.3±25.7 (10)	202.0±73.6 (8)	127.0±19.1 (3)
0.8%黄腐酸钠 8mg/kg	75.1±26.7 (10)	141.7±69.4 (10)	184.8±71.8 (9)	195.3±67.9 (8)
4%黄腐酸钠 40mg/kg	83.4±17.3 (10)	143.2±76.0 (10)	185.6±81.5 (9)	124.0±39.4 (5)
8%黄腐酸钠 80mg/kg	78.5±22.3 (10)	112.4±68.6 (10)	180.8±95.4 (7)	143.0±38.2 (2)

无明显影响。

表2—5的结果表明,实验剂量组的黄腐酸钠除80mg/kg组有升高白细胞总数的作用外,对其它各项生化指标均无明显影响。

(3) 病理检查结果:

①内脏器官组织学的变化

所有实验动物供检内脏组织肉眼均未见明显病理变化。镜检结果:生理盐水组与8mg/kg药物剂量组动物的供检脏器均未

见明显病理变化。40mg/kg剂量组,8周时发现2例动物有极轻度的肝脏细胞点状坏死及淋巴浸润,停药4周后1例肝脏有吞噬细胞浸润,其余未见异常。80mg/kg剂量组,8周时有4例动物肝细胞出现点状坏死,淋巴细胞浸润。停药4周后,有1例有肝细胞点状坏死并有早期纤维母细胞增生,其余未见异常。

②注药部位肌肉组织学变化

表5 黄腐酸钠对家兔血浆尿素氮的影响

分 组	家兔血浆尿素氮 (mg/100ml血) $\bar{X} \pm SD$			
	给 药 前	给 药 后		
		4 周	8 周	停药后4周
生理盐水 1ml/kg	17.19 ± 3.83 (10)	20.68 ± 1.52 (10)	17.96 ± 5.43 (8)	15.87 ± 2.66 (3)
0.8%黄腐酸钠 8mg/kg	11.91 ± 3.43 (10)	18.52 ± 4.54 (10)	16.78 ± 2.82 (9)	10.27 ± 3.63 (3)
4%黄腐酸钠 40mg/kg	14.29 ± 1.99 (10)	18.77 ± 6.17 (10)	16.21 ± 1.14 (9)	15.52 ± 3.21 (5)
8%黄腐酸钠 80mg/kg	14.33 ± 2.97 (10)	15.40 ± 2.21 (10)	16.73 ± 3.79 (7)	14.90 ± 0.42 (2)

注:表1—5中①括号中数字为动物数;

②**表示该组结果与生理盐水组比较, t测验 $p < 0.01$; *表示 $p < 0.05$ 。

所有生理盐水组及8mg/kg剂量组注药部位局部肌肉组织肉眼及镜下均未见明显异常变化。

40mg/kg与80mg/kg剂量组注药部位的局部肌肉组织, 肉眼及镜下均可见不同程度的改变, 解剖时可见肌粘膜黄染, 色浅, 但随剂量增加有加深的趋势。少数动物肌肉组织中间生有表面光滑、完全游离的小囊状异物, 囊状异物的大小似与剂量及药物浓度有关。如40mg/kg组, 解剖的9例中有4例出现散在的很小囊状异物(直径约3—5mm)。而80mg/kg组解剖的7例中发现有5例有散在囊状异物(直径约7—10mm)。其中有一例, 一侧的囊状异物融为一体(直径约20mm左右)。

镜检结果, 40mg/kg组动物有4例肌肉组织有轻度纤维变性、淋巴(或吞噬细胞)浸润, 其他未见异常。80mg/kg组7例中有3例有明显变性坏死、淋巴细胞浸润; 2例有纤维化, 吞噬细胞浸润, 2例未见异常。

囊状异物镜检为组织坏死产物。

讨 论

北京风化煤黄腐酸钠急性毒性很小, 小鼠腹腔注射的 $LD_{50} \pm L^{95} (LD_{10}) = 1728 \pm 110.57 \text{ mg/kg} (1417 \text{ mg/kg})$ 。

小剂量(8mg/kg, 约为临床肌注药量的10倍左右⁽⁶⁻⁸⁾)、低浓度($< 1\%$)较长时间肌注给药时, 对机体无毒性反应, 可安全使用。但增加到40mg/kg(相当于临床用药的50倍以上, 此剂量仅为实验剂量)、高浓度(4%以上)、较长时间肌注给药时, 则出现对局部组织的刺激作用, 甚至造成组织坏死。并对肝脏有一定的损伤作用, 且随剂量增高而加重, 停药后可逐渐恢复。

我们初步认为本药对肝损伤的主要原因可能是由于大剂量长期用药, 药物及其代谢产物直接作用于肝脏的结果。然而, 似乎由于高浓度肌注而造成局部肌肉组织坏死继而引起肝损伤的可能性亦存在, 但本实验的肝损伤与组织坏死的关系不太大。就实验现象分析, 1、40mg/kg组中, 在4例有明显局部刺激反应的动物中, 只有1例有肝损伤其余几例都无明显的局部刺激反应。80mg/kg组中, 5例有明显刺激反应者, 似有两例未出现肝损伤者。2、我们曾作过

本药对犬的亚急性毒性试验，结果表明，更高浓度（20%）肌注给药2周时，曾造成了犬局部肌肉组织的肌凝性坏死，但在3例中似有两例未出现肝损伤。故我们初步认为，本药大剂量，长期注射给药，对肝脏有一定损伤作用。

我们认为黄腐酸钠注射给药时，宜低浓度（<1%），避免大剂量（<40mg/kg）长期注射给药。如需短期大剂量用药时，宜稀释后静点。

小剂量的黄腐酸钠有促进动物体重增长的作用，是否与增强机体代谢有关？有待今后证明。

参 考 文 献

1. 林志彬，等。北京医学院学报1980；(3):210。
2. 郭澄弘，等。医用腐植酸学报1979；2；14。
3. 王宗锐，等。江西腐植酸1982；(1):31。
4. 刘志中。山西腐植酸(医药专辑)1982；4:37。
5. 海淀医院腐植酸研究室。北京腐植酸的研究和应用。1982:208。
6. 唐国藩。江西腐植酸1982；1:25
7. 河南医学院支气管研究小组。巩县科技1980；2:23。
8. 海淀医院腐植酸研究室。北京腐植酸的研究和应用。1982:189。
9. 孙瑞元。药学学报1963；10:61。

(来源：北京第二医学院学报，1986，1：18-23+82)

黄腐酸钠对血栓弹力图及凝血的研究

袁申元* 唐仲雄** 董丽**

于晶洁* 刘承仪* 年荣谦* 郭晓光*

黄腐酸钠(简称SF、Sodium Fulvate)治疗急性上消化道出血具有较好的止血效果^[1],其疗效与云南白药为主的中药止血粉相似^[2]。同仁医院等的研究表明,静脉注射SF,160毫克30分钟后,能使狗血栓弹力图(Thrombelastogram)简称TEG的r+k时间显著缩短。为证实它对凝血作用的影响,现选用家兔作进一步实验研究,观察用药前后,TEG、凝血时间、凝血酶元时间及血小板的变化。结果如下。

材料与方 法

一、材料及制备:(1)健康雄兔,体重2~2.5公斤。(2)SF为河南巩县制药厂出品,与临床静脉滴注批号相同(791017),针剂为0.5%浓度,灌胃采用粉剂,于实验前用蒸馏水配成5%溶液。(3)云南白药(简称白药)系云南白药厂生产(720701-2)粉剂,于实验前用蒸馏水配成5%悬液备用。(4)50%静脉注射葡萄糖液,用蒸馏水稀释成5%溶液。

二、实验方法:分两部分进行,(1)以静脉给药法观察各种凝血因素的变化,采用Thienes改良法,实验家兔用硫贲妥钠腹腔麻醉后,行颈动脉插管法,放血5毫升分别流入内径10mm四个试管中,前三管作LeeWhite凝血时间观察,第四个管经硅化处理,此血作TEG、奎克氏一期法凝血酶元时间及血小板。然后由耳静脉注射0.5%SF溶液20mg/kg于1分钟内推完,记录给药时间,药后1h、1.5h、2h按上法取血并重复各项实验。对照组以等容量的5%葡萄糖液代替SF外,其余条件及方法完全一致。

(2)观察SF与云南白药对凝血影响的比较,由于白药不能注射,故两组均以灌胃法给药,家兔麻醉、颈动脉插管均同上,取血前先插好胃管,再放血3.5毫升,作凝血时间,及作TEG、血小板,方法同前,然后以SF或白药均按240mg/kg分别给两组灌胃,给药后1、2、3小时按上法取血并重复各项实验。(3)两部分实验都在室温22~25°C中操作完成。

实验结果

表1. 黄腐酸钠静注对家兔凝血的影响

项 目	用 药 前	用 药 后		
		1h	1.5h	2h
弹力图r+k (分)	14.2 ± 0.4	13.08 ± 0.3*	13.4 ± 0.1**	13.4 ± 0.3**
凝血时间 (分)	17.59 ± 0.9	16.4 ± 0.3*	15.2 ± 0.6*	14.4 ± 0.4*
凝血酶元时间 (秒)	10.9 ± 0.8	10.5 ± 0.2	9.85 ± 0.5	9.65 ± 0.4**
血 小 板 万/mm ³	78.9 ± 5.5	73.3 ± 3.2	63.0 ± 3.7*	59.9 ± 3.1**

表2. 黄腐酸钠和葡萄糖液对凝血影响的比较

项 目	组 别	动物数	药 前	药 后		
				1h	1.5h	2h
r+k (分)	SF	10	14.2	13.08*	13.4**	13.4**
	葡萄糖	5	14.16	14.12	14.19	14.14
凝血时间 (分)	SF	10	17.59	16.4*	15.2*	14.4**
	葡萄糖	5	20.4	20.5	20.5	20.4
血小板 万/mm ³	SF	10	78.9	73.3	63.0*	59.9**
	葡萄糖	5	58.2	64.1	59.4	57.0

表3. 黄腐酸钠灌胃对家兔凝血的影响

项 目	药 前	药 后		
		1h	2h	3h
TEG r+k (分)	12.5±0.3	11.99±0.3	11.9±0.2*	11.4±0.3*
	ma 67.6±1.2	68.2±0.5	67.5±0.5	67.7±0.5
凝血时间 (分)	18.4±0.4	16.8±0.4**	15.8±0.5**	14.3±0.8**
血小板 万/mm ³	77.7±11.6	89.9±6.0	84.7±5.6	91.2±6.9

表4. 云南白药对家兔凝血的影响

项 目	药 前	药 后		
		1h	2h	3h
TEG r+k (分)	13.2±0.7	12.9±0.2	12.4±0.3	12.3±0.3*
	ma 63.5±1.7	63.2±0.5	64.1±1.5	64.3±1.2
凝血时间(分)	21.2±1.1	18.5±0.9*	18.4±0.7**	18.7±1.1*
血小板 万/mm ³	64.9±5.2	77.3±3.8*	74.5±4.9	73.0±4.0

表5. 黄腐酸钠与云南白药对凝血影响的比较

项 目	组 别	动物数	药 前	药 后		
				1h	2h	3h
TEG r+k (分)	SF	12	12.5	11.99	11.9*	11.4*
	白 药	10	13.2	12.9	12.4	12.3*
凝血时间(分)	SF	12	18.4	16.8**	15.8**	14.3**
	白 药	10	21.2	18.5*	18.4**	18.7*
血小板万/mm ³	SF	12	77.7	89.9	84.7	91.2
	白 药	10	64.9	77.3*	74.5	73.0

讨 论

1、为了避免组织凝血活酶及组织液中其它凝血因子渗入血液，以致影响凝血时间及TEG测定的准确性，故采用改良Thiernes法^[3]，以颈动脉放血的第3、4管的血，作为正式测定的依据值。由于聚乙烯管内径略粗，故凝血时间正常值，较Clive W所得结果长一些^[4]。

2、本实验用Hellige血栓弹力图仪，该仪器Hartert系统，可同时用肉眼及光记波图法，其测定观察的步骤完全是自动的，结果的稳定性高，重复性好。它根据测定纤维蛋白弹性的原理，能精确地测定凝血速度及全部凝血过程。r为反应时间，相当于凝血活酶形成时间，k为凝血时间，相当于凝血酶形成时间，ma(maximal amplitude)直接反应在凝血过程纤维蛋白块的性质及坚固性。根据Della stavta提出用r+k值表示凝血速度是有价值的^[5]。

3、研究结果表明(1)静注SF后，TEG的r+k时间，于药后1、1.5、2小时皆显著缩短，而葡萄糖组在注射后各次测定值与药前相比，几乎毫无变化。以灌胃法给SF后1小时，r+k值虽有缩短趋势，但无统计学价值，至药后2、3小时表现r+k明显缩短，乃由于灌胃后药物吸收需一定时间，故加速凝血速度的作用出现亦相对后延。从表4可见云南白药亦可缩短r+k时值，最大作用时间在药后3小时，其加速凝血作用以TEG作指标，与SF相当。(2)凝血时间的影响更具有—致性，SF无论静注或灌胃后，各次测定皆有非常显著缩短，后者比前者的最大缩短时间亦后延1小时，(表1及表4)。给予云南白药后1—3小时内，明显使凝血时间缩短，其作用最明显时间为药后2小时，似乎表明白药比SF在胃内吸收较快些(表5)。葡萄糖液静注，对凝血时间与

TEG一样，没有影响，(表2)。(3)关于凝血酶元时间测定，2小时有很显著缩短(表1)，但由于该试验需血太多，故葡萄糖组及SF和白药的灌胃组中没有再作，待以后重复实验后，才能评定其价值。(4)血小板的变化不太一致。静注SF后1.5、2小时呈显著性下降，这一现象与SF给狗静注后血小板呈一致性下降趋势相同，下降仅为—时性，推测可能血小板于短小时内破坏或消耗过多而利于凝血止血。但口服SF及白药后血小板反呈增多趋势，白药组于药后1小时且具明显增多。从本文来看，SF对家兔血小板，为何因给药途径不同而出现相反的变化，尚难以解释。(5)无论黄腐酸钠或白药，不管灌胃还是静注，对于TEG中的ma皆无明显的影响，而给SF注射狗后30分，即可使ma值非常明显增高^[2]，可能由于动物属类不同之故。

4、从本文研究结果表明，黄腐酸钠对TEG的作用，其r+k确有显著缩短，且重复性—致，表明SF能加速血液凝固的过程以利于止血。以家兔而言，不同给药途径可获得相同效果，只是药物作用的高峰有—定差别。SF对于加速凝血以利于止血的作用，从本实验结果提示，黄腐酸钠的止血作用不亚于白药。

5、本实验应用的黄腐酸钠，工艺略有改进，采取碱溶酸沉、分级沉淀、732树脂交换精制而得^[6]，实验证明与酸碱法提取均能促进凝血的作用，初步说明巩县制药厂提取的黄腐酸钠止血效果比较稳定。

参 考 文 献

- 1、湛江医学院，黄腐酸钠治疗急性消化道出血110例。部资料，1978年。
- 2、北京同仁医院腐植酸研究室：黄腐酸钠治疗急性胃及十二指肠出血122例及初步实验研究，待发表资料，1980年。(下转68页)

(上接44页)

3、Thienes CH et al, The Hemostatic Laxative and Toxic effects of alginic acid preparations, Arch Intern pharmacodyn 111:167, 1957。

4 Clire W ogle, The Hemostatic Effects of orally Administered yunnan Bai yao in Rats and Ruffits,

Comp med East and west vol V NOI:155, 1977。

5、Hartert H, Zur thrombelastographischen Kontrolle der Thromboembolieprophylaxe und therapie, Itschr, f Klin med, 153:423, 1955。

6、巩县制药厂:药用藻植酸提纯工艺介绍,内部资料,1980。

(来源:江西藻植酸, 1986, 1: 42-44+68)

黄腐酸钠对青霉素速发过敏反应影响的实验研究

河南医科大学药理学教研室

马统勋 鲍梦周 段民江 张启堂 岳景丽 裴森岳

摘要 黄腐酸钠12.5mg/kg,于抗原攻击前24、3、1小时腹腔注射三次,对BPO—HSA致敏豚鼠过敏性休克有一定预防作用,实验组两次休克的平均死亡率分别为60%和33%,而对照组两次休克的死亡率分别为100%和88%,二者比较实验组休克死亡率明显降低,而且实验组两次休克平均死亡时间亦有所延长。本品83.3~166.6 μ g/ml加入浴器后10~15分钟,体外对致敏豚鼠离体肠管由抗原攻击引起的紧张度升高和蠕动加强明显减弱,结果表明对抗原攻击引起的介质释放有抑制作用,且随时间的延长而作用加强,观察4小时仍有明显作用。此可能与预防青霉素过敏休克的作用有关。

关键词: 豚鼠 黄腐酸钠 休克 死亡率

腐植酸是一从天然褐煤、泥煤或风化煤中提出的大分子有机酸(1),依其分子量、溶解度及颜色的不同可分为黄腐酸、棕腐酸和黑腐酸,近年来国内临床试用认为有效的疾病有十多种,其中对湿疹、皮炎等皮肤病有止痒、消肿、促进愈合的作用(1~3),对其止血、抗炎、免疫、抗肿瘤等药理作用不少单位也在进行研究(4~7),我们结合青霉素过敏休克机制及其防治的研究(8),观察了该药对青霉唑蛋白(青霉素过敏的主要抗原)致敏豚鼠引起的过敏休克及离体回肠过敏介质释放的影响。本文即报告所得初步结果。

实验材料

一、药物来源与试剂配制:

1. 黄腐酸钠粉剂及注射液:为河南巩县药厂产品,粉剂(批号:8041305)用时以生理盐水或台氏液配成0.25%溶液;注射液(批号:90801)用其0.25%原液。

2. 硫酸阿托品注射液:开封药厂产品(批号:650211),用时以台氏液配成

1 μ g/ml的溶液备用。

3. 心得安注射液:北京制药厂产品(批号:760507),用时以台氏液配成1 μ g/ml的溶液备用。

4. 磷酸组织胺注射液:上海第十药厂产品(批号:690909)用时配成20 μ g/ml的溶液备用。

5. 青霉素G钠盐注射剂:华北制药厂产品(批号:0781156),杂质含量P=27 μ g,用时以台氏液配成10万u/ml的溶液备用。

6. 青霉唑蛋白(简称BPO—HSA):为本室人工合成品,用时以生理盐水配成2mg/ml的溶液备用。

二、实验动物:豚鼠和大白鼠均为本院动物园供给的杂系动物。

方法与结果

一、黄腐酸钠对BPO—HSA致敏豚鼠过敏休克的预防作用:本实验重复进行两次。

第一次实验,取体重200g左右健康雄性豚鼠20只,参照本室过去致敏方法(8)致敏,

按体重将动物平均分为两组：第一组10只动物，不给药作为对照组；第二组10只动物作为预防实验组，攻击实验前24、3、1小时预防性腹腔注射黄腐酸钠12.5mg/kg，而后以2mg/ml BPO—HSA心内注射进行攻击实验，结果证明对照组10只动物于BPO—HSA攻击后，均即刻发生阵咳，呼吸困难、四肢抽动、翻滚卧倒、强直抽搐，张口呼吸逐渐停止，小便失禁等休克反应，全部动物于3~4分钟死亡。死后剖验，心脏停止于舒张状态、两肺严重肺气肿，轻度淤血；防治组5只动物于休克发生后4~4.5分钟死亡，1只动物休克发生后延续1.5小时死亡，其余动物仅有轻度呼吸困难，较快恢复正常。

第二次实验，取豚鼠18只，将其按体重平均分为对照与预防实验两组，方法同上，结果与第一次实验基本一致，两次实验结果（附表）表明黄腐酸钠对青霉素过敏休克有一定预防作用，预防组较对照组死亡率明显降低，且休克死亡的时间也较对照组明显延长。

附表 黄腐酸钠对青霉素蛋白致敏豚鼠过敏休克的防治作用

实验次数	组别	动物数(只)	休克反应情况			
			死亡时间(分)	P值	死亡率(%)	P值
一	对照组	10	3.4±0.5	/	100	/
	防治组	10	18.5±6.6	<0.01	60	0.01
二	对照组	9	3.6±0.5	/	88*	/
	防治组	9	5.0±0.7	<0.05	33	<0.01

注：*该组动物休克发生率为100%。

二、黄腐酸钠对正常与致敏豚鼠离体回肠释放过敏介质的影响：

取正常与致敏豚鼠回肠并剪成约2cm

的肠段，放入装有台氏液30ml的麦氏冷槽中，温度保持37℃，并通入空气，将肠段连接于放大约6倍的等张杠杆，用烟鼓记录肠段收缩活动，结果如下：

1. 黄腐酸钠对正常豚鼠离体回肠的作用：为了和致敏肠管进行比较，我们首先观察了本药对正常肠管的影响，并用组织胺进行对照试验，为排除胆硷能与肾上腺能神经介质对组织胺反应的干扰，预先在台氏液中加入阿托品和心得安各1μg/ml，而后观察黄腐酸钠的作用，7次实验结果（图1）证明，对正常豚鼠肠管活动无影响。

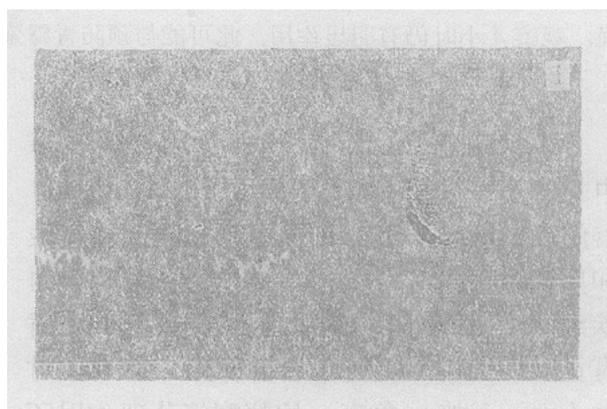


图1 黄腐酸钠对正常豚鼠离体回肠的作用
1.组织胺0.13μg/ml. 2.换台氏液
3.阿托品1μg/ml. 4.心得安1μg/ml. 5.黄腐酸钠166.6μg/ml

2. BPO—HSA和青霉素G体外攻击对致敏豚鼠肠管的作用：为了观察腐酸钠对过敏介质释放的影响，我们首先在浴槽中单独用BPO—HSA66.7μg/ml，青霉素G3333u/ml，进行攻击，观察其对肠管的作用，本实验均重复进行5次，结果（图2、3）前者加入后，肠管紧张度与收缩力明显增强，后者加入后，肠管紧张度与收缩力也呈现增强，但较前者为弱。结果证明即刻出现的肠管紧张度升高与收缩力加强与作为对照的组织胺作用相似，这些均显示BPO—HSA及

青霉素G有促使致敏肠管释放组织胺等过敏介质的作用。

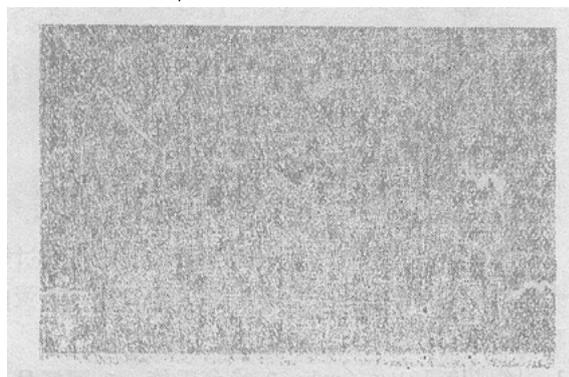


图2 青霉素G对致敏豚鼠离体回肠的作用

1. 组织胺 $0.13\mu\text{g}/\text{ml}$.
2. 换台氏液
3. 阿托品 $1\mu\text{g}/\text{ml}$.
4. 心得安 $1\mu\text{g}/\text{ml}$.
5. 青霉素G $6666\text{u}/\text{ml}$.
6. 换台氏液

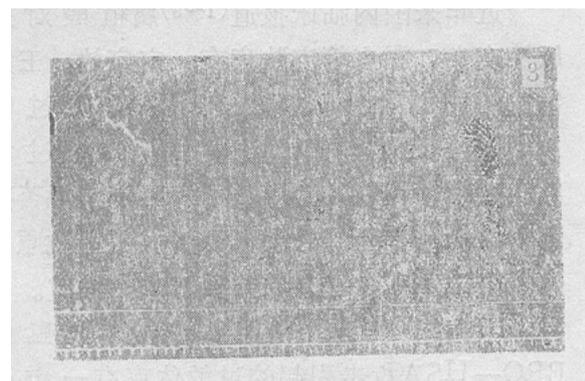


图3 青霉素G对致敏豚鼠离体回肠的作用

1. 组织胺 $0.13\mu\text{g}/\text{ml}$.
2. 换台氏液
3. 阿托品 $1\mu\text{g}/\text{ml}$.
4. 心得安 $1\mu\text{g}/\text{ml}$.
5. 青霉素G $6666\text{单位}/\text{ml}$.

3. 黄腐酸钠对致敏豚鼠离体回肠过敏介质释放及直接对介质作用的影响：用黄腐酸钠前首先观察组织胺对肠管的生物效应，更换台氏液待肠管活动恢复到对照水平后，再依次加入阿托品及心得安各 $0.016\mu\text{g}/\text{ml}$ ，以对抗胆碱能和肾上腺能介质的干扰，而后观察黄腐酸钠抑制过敏介质释放及其直接对抗介质的作用。

(1) 黄腐酸钠用后短时间内抑制介质

释放及对抗介质的作用：黄腐酸钠 $83.3\sim 166.6\mu\text{g}/\text{ml}$ 加入浴槽后 $3\sim 5$ 分钟，用BPO—HSA $33.3\mu\text{g}/\text{ml}$ 和青霉素G $6666\text{u}/\text{ml}$ 进行攻击，观察对致敏肠管释放介质的影响，而后再加入黄腐酸钠 $166.6\mu\text{g}/\text{ml}$ ，观察其对抗原攻击后致敏肠管紧张度升高和收缩力加强的直接作用，两种试验均重复进行5次，结果(图4、5)证明，黄腐酸钠加入后 $3\sim 5$ 分钟再用抗原攻击时对过敏介质的释放无明显影响，且直接对抗介质的作用也弱而短暂，远不及苯海拉明的作用强。

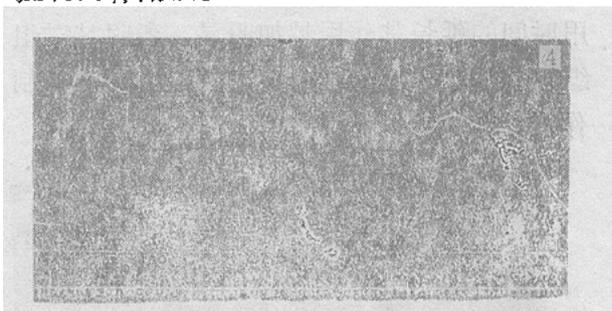


图4 黄腐酸钠对致敏豚鼠离体回肠释放过敏介质的影响(黄腐酸钠用后3分钟用BPO—HSA攻击)

1. 组织胺 $0.13\mu\text{g}/\text{ml}$.
2. 换台氏液
3. 阿托品 $1\mu\text{g}/\text{ml}$.
4. 心得安 $1\mu\text{g}/\text{ml}$.
5. 黄腐酸钠 $83.3\mu\text{g}/\text{ml}$.
6. 青霉素G $33.3\mu\text{g}/\text{ml}$.
7. 黄腐酸钠 $166.6\mu\text{g}/\text{ml}$.
8. 苯海拉明 $0.33\mu\text{g}/\text{ml}$.

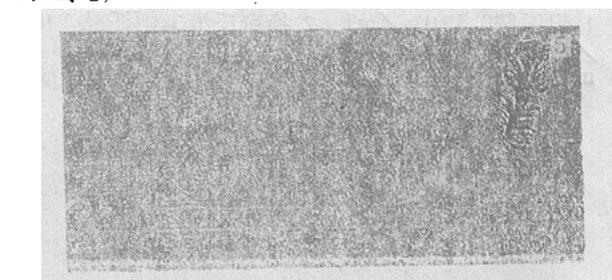


图5 黄腐酸钠对致敏豚鼠离体回肠释放过敏介质的影响(黄腐酸钠用后3分钟用青霉素G攻击)

1. 组织胺 $0.13\mu\text{g}/\text{ml}$.
2. 换台氏液
3. 阿托品 $1\mu\text{g}/\text{ml}$.
4. 心得安 $1\mu\text{g}/\text{ml}$.
5. 黄腐酸钠 $166.6\mu\text{g}/\text{ml}$.
6. 青霉素G $6666\text{单位}/\text{ml}$.

(2) 黄腐酸钠用后较长时间内对过敏介质释放的影响：鉴于其用后短时间内抑制

介质释放的作用不明显，我们进一步观察了用药后较长时间内对过敏介质释放的影响。黄腐酸钠83.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 用后10~15分钟，用抗原进行攻击，本实验重复进行6次，结果（图6）证明，此时的肠管与不用黄腐酸钠的对照肠管（图2）比较，肠管的紧张度与收缩力明显减弱，表明对过敏介质的释放呈现抑制作用；黄腐酸钠用后，在40分钟~1小时，1.5~2小时，3~4小时的不同时间内用抗原进行攻击试验，均重复进行5~6次，结果（图7、8）证明，肠管紧张度升高与收缩力加强显著减弱，且随作用时间的延长其作用越加明显，表明其对组织胺等过敏介质的释放具有缓慢持久的抑制作用。

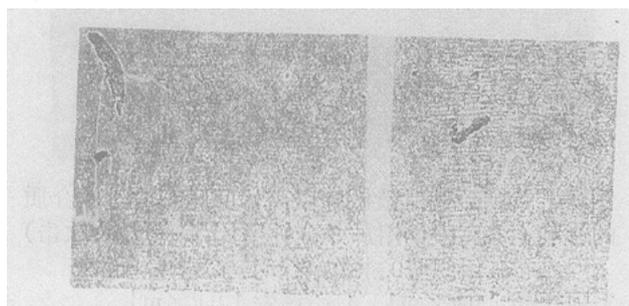


图6 黄腐酸钠对致敏豚鼠离体回肠释放过敏介质的影响（黄腐酸钠用后10分钟用青霉噻唑蛋白攻击）

1.组织胺0.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 2.换台氏液3.阿托品1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 4.心得安1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 5.黄腐酸钠83.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 6.青霉噻唑蛋白33.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 7.换台氏液

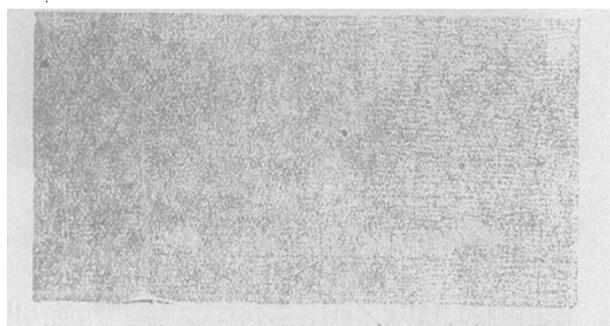


图7 黄腐酸钠对致敏豚鼠离体回肠释放过敏介质的影响（黄腐酸钠用后40分钟后用青霉噻唑蛋白攻击）

1.组织胺0.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 2.换台氏液3.阿托品1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 4.心得安1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 5.黄腐酸钠83.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 6.青霉噻唑蛋白33.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 7.换台氏液

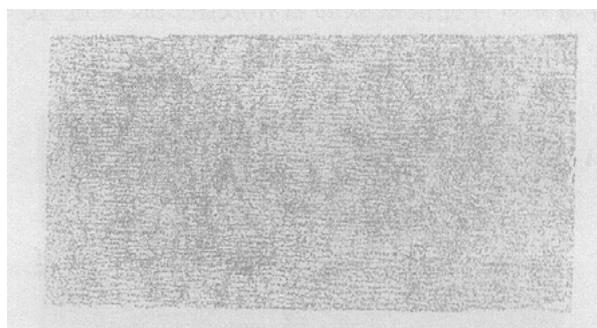


图8 黄腐酸钠对致敏豚鼠离体回肠释放过敏介质的影响（黄腐酸钠用后4小时用青霉噻唑蛋白攻击）

1.组织胺0.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 2.换台氏液. 3.阿托品1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 4.心得安1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 5.黄腐酸钠83.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 6.青霉噻唑蛋白33.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 7.换台氏液

讨 论

近年来国内临床报道^(1~3)腐植酸对过敏性皮炎、湿疹等皮肤病有一定疗效，王宗锐等⁽⁴⁾报道其能抑制家兔皮肤被动过敏（PCA）反应，并认为不是由于拮抗过敏反应过程中释放的介质作用，至于其能否防治致敏动物引起的过敏休克以及阻止抗原抗体反应过程中过敏介质的释放未见报道。

本文实验证明黄腐酸钠对致敏豚鼠由BPO—HSA攻击引起的过敏休克有一定预防作用，可使休克死亡率明显降低，如预防组两次重复实验休克死亡率分别为60%，33%；而对照组两次重复实验则分别为100%，88%，二者比较有明显差异，且休克死亡平均时间也有所延长，预防组两次实验休克死亡时间平均为18.5分钟，5分钟，而对照组则分别为3.4和3.6分钟，二者比较差异显著。为探讨其预防过敏休克的作用机制，我们观察了本品对致敏豚鼠离体回肠释放过敏介质的影响。实验证明黄腐酸钠用后短时间内，对致敏豚鼠离体回肠由抗原攻击引起的紧张度升高与收缩力加强影响不明显，且直接对抗介质的作用也弱而短暂；但

于加用黄腐酸钠后较长时间再用抗原攻击，所致肠管紧张度升高和收缩力加强则明显减弱（图 6、7、8），表明其对过敏介质的释放有抑制作用，呈现缓慢而持久的作用特点，如从给药后 10~15 分钟开始显效，持续观察 4 小时仍有明显抑制作用，即使将其洗去后作用仍存在，且与苯海拉明的作用相比不尽相同。至于其阻止过敏介质释放的机制又如何？我们仍在进行研究。

基于黄腐酸钠对 BPO-HSA 致敏豚鼠过敏休克有一定预防作用，对抗原抗体反应过程中引起的过敏介质释放具有缓慢持久的抑制作用，加之其毒性较小⁽⁹⁾，故认为可作为青霉素过敏病人预防药物进行试用。

参考文献

1. 大同市利群制药厂实验室. 药用腐植酸的概况. 大同医药 (内部资料) 1978; 1: 69
2. 湛江医学院. 腐植酸医药应用的研究. 内部资料, 1976
3. 邓远山. 腐植酸类物质在医药方面应用概况. 陕西省卫生局腐植酸类物质临床应用研究协作组编印, 1977
4. 王宗锐等. 腐植酸钠抗炎、抗过敏作用初步探讨, 第一届全国药理学会学术会议论文摘要汇编, 1979
5. 刘耀祥等. 黄腐酸钠止血作用, 药学通报 1980; 9: 1
6. 张覃沐等. 黄腐酸抗肿瘤作用的药理研究. 河南医学院学报 1983; 18(1): 11
7. 张覃沐等. 黄腐酸对小鼠免疫功能影响的实验研究. 河南医学院学报 1983; 18(4): 1
8. 段民江等. 青霉素过敏休克机制的初步研究. 药学通报 1981; 16(1): 7
9. 马统勋等. 黄腐酸钠致敏、致畸的实验研究, 河南医学院学报 1984; 19(1): 7~11 (1984年8月22日收稿, 86年元月修回)

Experimental study of the effect of Sodium Fulvate on the immediate hypersensitivity of Penicillin

Ma Tongxun, et al

Department of Pharmacology, Henan Medical University

Intraperitoneal injection of sodium fulvate (SF) into guinea-pig at the dosage of 12.5mg/kg three times, i. e., 1, 3 and 24 hours before the antigen challenge, had definite prophylactic effect on anaphylactic shock of sensitized guinea-pig with BPO-HSA. In two experiments, the mortality of shock in the experimental group was 60% and 33%, whereas the mortality in the control group was 100% and 88%. The mortality of shock in the experimental group decreased more markedly than that in the control group. 10~15 minutes after adding SF into bath at dosage of 83.3~166.6µg/ml, the tension and peristalsis of isolated and sensitized intestine of guinea-pig induced by antigen challenge in vitro were weakened markedly. It was shown that SF had a inhibitory effect on the release of mediator of sensitized intestine. It may be related to the prophylactic effect on the anaphylactic shock of penicillin.

key words: Guinea-pig, Sodium Fulvate, Shock, Mortality

(来源: 河南医科大学学报, 1986, 2: 93-97)

北京风化煤腐植酸对大鼠脂质代谢的影响

孟昭光 刘泳泉 贾蕊珠 汪翠玲

(北京市海医医院)

腐植酸具有抗炎^[1]、抗肿瘤^[2]、调节免疫功能³等作用,毒性很小,作为一种新药为临床应用已经提供了很多实验证据。北京腐植酸作为药用,对人体脂质代谢有何影响,目前尚不清楚。为此,本文探讨了北京风化煤黄腐酸(FA)和总腐酸(THA)对大鼠脂质代谢的影响。

材料与方 法

实验动物为180--230g的雄性大鼠。对正常大鼠脂质代谢影响,动物分为三组:普饲对照组、FA组和THA组,各组均喂普通饲料。对进食高脂膳食大鼠脂质代谢影响,动物也分为三组:高脂组、FA组和THA组,各组均喂高脂饲料。FA和THA均灌胃给药,剂量均50mg/kg,普饲对照组灌胃等体积的生理盐水。每日给药一次,共20次。进食高脂膳食大鼠,在开始喂高脂饲料的同时,分别灌胃FA溶液和THA溶液。

高脂饲料组成:胆固醇2%、猪油10%、普饲88%。外加5%蛋黄和0.2%的甲

基硫氧嘧啶。

实验药物为北京风化煤黄腐酸和总腐酸,均系北京第二制药厂提供的粉剂。使用时配成一定浓度的水溶液,pH调至7.6。

实验20天结束后,用拔眼取血法,取禁食过夜的空腹血。用脊椎脱臼法处死动物。取出肝脏,称湿重,并取出部分肝组织,用乙醇丙酮混合液(等体积比)抽提,研成匀浆,进行脂质分析。血脂和肝脂用相同方法进行测定。血清总胆固醇(TC)用异丙醇抽提、高铁醋酸硫酸显色法测定⁴,血清甘油三脂(TG)用异丙醇抽提、乙酰丙酮显色法测定⁵,血清 β -脂蛋白(β -L)用肝素-锰比浊法测定。

实验结果

一、对进食普饲膳食大鼠脂质代谢影响
大鼠灌胃给药20天后,对血脂影响结果见表1。对体重、肝重和肝脂的影响,结果见表2。

表1 FA、THA对进食普饲大鼠血脂的影响($\bar{X} \pm SE$)

组 别	鼠数 (只)	剂量 mg/kg	血 清TC mg%	血 清TG mg%	血 清 β -LP mg%
普 饲 组	7	—	76.4 \pm 5.6 *	45.7 \pm 5.7	116.4 \pm 8.8 **
FA 组	8	50	116.1 \pm 14.7 (52.0%)	56.3 \pm 7.6 (23.2%)	211.9 \pm 25.3 (82.0%) **
THA 组	7	50	85.3 \pm 6.3 (11.6%)	55.7 \pm 5.7 (21.9%)	209.8 \pm 16.9 (80.2%)

与普饲组相比,*P<0.05,**P<0.01 括号内数字为提高的百分位。

组别	鼠数 (只)	剂量 mg/kg	体重增加值 g	肝重 g%体重	肝TC mg/g湿组织	肝TG mg/g湿组织
普饲组	7	—	62.9±6.3	3.10±0.07	3.7±0.3**	3.2±0.8**
FA组	8	50	50.0±4.2	3.02±0.08	6.8±0.6**	8.3±0.7*
THA组	7	50	50.0±9.9	2.97±0.08	4.9±0.3	6.0±0.5

与普饲组相比, *P<0.05, **P<0.01

由表1可以看出,FA组的血清TC和β-LP, THA组血清β-LP的含量,均显著地高于普饲组(P<0.05、P<0.01)。分别提高52.0%、80.0%和80.2%。FA组血清TG, THA组血清TC和TG含量,也有不同程度提高,提高百分值,分别为23.2%、11.6%和21.9%。由表2结果来看,FA组和THA组的

体重、肝重,分别与普饲组相比,均无明显区别。而肝TC和肝TG,均显著地高于普饲组(P<0.05、P<0.01)。

二、对进食高脂膳食大鼠脂质代谢的影响

大鼠进食高膳食,同时灌胃给药20天后,对血脂影响,结果见表3。对体重、肝

表3 FA、THA对进食高脂膳食大鼠血脂影响($\bar{X} \pm SE$)

组别	鼠数 (只)	剂量 mg/kg	血清TC mg%	血清TG mg%	血清β-LP mg%
高脂组	8	—	203.4±11.8	68.0±4.0	459.5±18.8
FA组	7	50	226.1±27.1	76.5±12.7	596.9±77.8
THA组	8	50	239.3±47.1	64.4±12.1	597.8±70.8

表4 FA、THA对进食高脂膳食大鼠体重、肝重和肝脂的影响($\bar{X} \pm SE$)

组别	鼠数 (只)	剂量 mg/kg	体重增加值 g	肝重 g%体重	肝TC mg/g湿组织	肝TG mg/g湿组织
高脂组	8	—	30.6±3.5	3.30±0.08	19.8±1.4*	16.0±2.5
FA组	7	50	27.9±4.3	2.97±0.06	25.3±2.1*	20.9±2.2**
THA组	8	50	24.4±4.7	2.87±0.04	26.9±2.3	23.4±2.5

与高脂组相比 **P≈0.05 *P<0.005

重和肝脂影响,结果见表4。

由表3可以看出,FA和THA对进食高脂膳食大鼠血脂(TC、TG和β-LP)升高,没有明显的影响(P>0.05)。从表4结果来看,对体重和肝重的影响也不明显。肝脂含量,尤其肝TC含量,FA组和

THA组均显著地高于高脂组(P<0.05)。

讨 论

腐植酸是一类复杂的大分子有机弱酸。腐植酸具有多种生物活性。很早以前,就把腐植酸作为肥料和植物生长刺激剂。对动物和人体的内分泌和生物化学过程均有重要影

响。本试验中,用剂量50 mg/kg的北京风化煤FA和THA,均使进食普饲大鼠血脂和肝脂含量有明显地提高。提示北京FA和THA有诱导大鼠高脂血症和脂肪在肝内积聚的作用。FA和THA对进食高脂膳食大鼠血脂,虽然没有明显的影响,但对肝脂含量增加,有明显的促进作用。提示FA和THA对进食高脂膳食大鼠高脂血症的形成,没有明显地促进作用,但能加速脂肪肝的形成。

腐植酸能促进脂肪在肝中积聚,并形成脂肪肝,文献上已有报导⁷⁾。本文也得到同样结果。有人报导⁸⁾,给大鼠腹腔注射黄腐酸钠30至35天,可降低动物的耗氧量,明显地抑制大鼠甲状腺吸碘功能。甲状腺功能低下,不但细胞生物氧化受到抑制,基础代谢低,而且易引起高胆固醇血症。上述资料表明FA和THA能提高进食普饲大鼠血脂水平和促进脂肪在肝中积聚,可能与其延缓脂肪的氧化,抑制甲状腺功能有关。对进食高脂膳食大鼠血脂没有明显的促进作用,可能是由于FA和THA的抑制作用,被高脂饲料中的甲基硫氧嘧啶抑制甲状腺功能所掩盖。

总之,用剂量为50 mg/kg的北京风化煤FA和THA,灌胃给药20天,能诱导进食普饲大鼠高脂血症和脂肪在肝中的积聚。对进食高脂膳食大鼠高脂血症的形成没有明显的促进作用,但能加速脂肪肝的形成。北京腐植酸作为药物,如长期服用,能否诱导人体高脂血症,应引起注意。

参考文献

- [1]孟昭光、刘泳泉:腐植酸的抗炎作用。《江西腐植酸》1984(2):37。
- [2]付乃武等:腐植酸的抗肿瘤作用及其药理学研究。腐植酸化学学术讨论会文集第180页1979 郑州
- [3]曾述之等:黄腐酸钠对单核巨噬细胞系统功能的影响及其毒性试验。药学通报,16(12):3,1981
- [4]湛江医学院资料室:腐植酸的医药应用和实验研究。国外腐植酸类物质的研究和应用概况,第119页。煤炭部综合利用局编印,1979
- [5]李培英、李健斋:异丙醇抽提、高铁醋酸硫酸显色测定血清总胆固醇的评价。中华医学检验杂志 5(1):44,1982
- [6]上海市医学化验所:异丙醇抽提、乙酰丙酮显色法测定血清甘油三酯。临床生化检验《上明》,第177页。上海科技出版社,1982
- [7]Visser SA: Physiological action of humic acids on living cell. Acta Biol Ger 31: 569, 1973
- [8]王景贵、李彦:黄腐酸钠对大鼠甲状腺及其自体移植物影响的试验研究 1982年全国腐植酸医学应用科研协作会议资料汇编,第64页。北京医学院编印,1982

(来源:江西腐植酸,1986,2:40-42)

不同种类的腐植酸对大鼠胃酸分泌和胃泌素释放的影响

北京医科大学生理教研室 王德民 郭燕世
中国科学院化学研究所腐植酸实验室 张德和 郑平 刘康德

【提要】 本工作观察六种腐植酸：泥炭腐植酸、斋堂腐植酸、吐鲁番腐植酸、吐鲁番黄腐酸、斋堂黄腐酸和巩县黄腐酸对胃酸分泌的影响及泥炭腐植酸对胃泌素释放的影响。用放射免疫法测定血浆胃泌素。结果表明，六种腐植酸(50 mg/kg 腹腔注射)对幽门结扎大鼠胃酸分泌均有明显的抑制作用，而且腐植酸的作用程度较黄腐酸者略强些。泥炭腐植酸对胃泌素的释放没有影响。

我们⁽¹⁾曾观察到由泥炭中提取的腐植酸可以明显地抑制胃酸分泌。但腐植酸种类很多，由风化煤中提取的腐植酸及黄腐酸，如北京斋堂腐植酸⁽²⁾、北京斋堂黄腐酸、吐鲁番腐植酸⁽²⁾、吐鲁番黄腐酸^(2,3)和巩县黄腐酸⁽⁴⁾是否能影响胃酸分泌，尚须分别进行研究，这对临床也将有一定的意义。

关于泥炭腐植酸抑制胃酸分泌的机制，我们⁽¹⁾认为它至少可以直接作用到壁细胞。它能否抑制胃泌素的释放从而减少胃酸分泌，尚未见报道，本工作对此也进行了观察。

方 法

本工作系用大鼠进行实验，体重为180~240克，饲以固定的平衡饲料。实验前动物禁食24小时，自由饮水及蔗糖~盐水。实验分两项进行观察。

一、六种腐植酸对胃酸分泌的影响：

手术是在乙醚轻度麻醉下根据Shay法将幽门结扎。在缝合腹壁后1~2分钟内动物即清醒。实验组分别腹腔注射泥炭腐植酸、斋堂腐植酸、斋堂黄腐酸、吐鲁番腐植酸、吐鲁番黄腐酸和巩县黄腐酸，剂量为50 mg/kg。对照组腹腔内注射同量的(1 ml)生理盐水。4小时后将动物处死，结扎膈下的食道，将胃取下，

由大弯靠近幽门处剪一小口，将胃液收集在刻度离心管内。测定4小时的胃液量及酸度，以便计算胃酸排出量。

胃液中的酸度系用1/40当量的氢氧化钠溶液以酚红作为指示剂滴定，并以每升胃液所含盐酸的毫克当量(mEq/l)表示。胃酸排出量是用酸度乘以该时间内胃液的升数，以mEq·4小时表示。

二、泥炭腐植酸对胃泌素释放的影响：

先取血作对照，用毛细玻璃管(内径约1 mm，直径约1.3 mm，长约1.7 cm)由眼内眦或外眦穿刺，然后实验组腹腔注射泥炭腐植酸50 mg/kg，对照组注射同量的生理盐水。隔半小时后，由口腔经食道灌入10%等渗蛋白胨液2 ml。灌完蛋白胨后，每隔30分钟取血样品，共取两次。

血浆胃泌素浓度的测定：采用胃泌素放射免疫法进行测定。标准品为合成的人胃泌素17-I(美国洛杉矶M. I. Grossman教授赠送)。所用抗体是自制的2号兔抗胃泌素血清，其最终稀释度为1:16000，亲和常数K为 $3.07 \times 10^{10} M^{-1}$ ，对胰岛素、胰高血糖素或促肾上腺皮质激素均无交叉反应，与胆囊收缩素(CCK 瑞典GIH实验室生产)的交叉反应为0.58%，与国外文献报道相似。标记胃泌素的比放射性

大于200微居里/微克。该方法的灵敏度为5微微克，回收率为90~108.5%，批内变异系数为2.79%，血清经稀释后，其胃泌素测定值也呈线性下降。血浆样品在测定之前均在56°C水浴中加热40分钟。每份样品皆作双管测定，取平均值，以微微克/毫升表示。

结 果

一、六种腐植酸对胃酸分泌的影响

幽门结扎大鼠有持续的胃酸分泌。如图1所示，与对照组比较，六种腐植酸对胃酸分泌均有显著的抑制作用，抑制百分数为67~98%，经统计学处理，差异均有高度显著性 ($P < 0.001$)。再以六种腐植酸的抑制程度互相比，还可以看出泥炭腐植酸、斋堂腐植酸和吐鲁番腐植酸的抑制程度较巩县黄腐酸、斋堂黄腐酸和吐鲁番黄腐酸为强 ($P < 0.02$)。

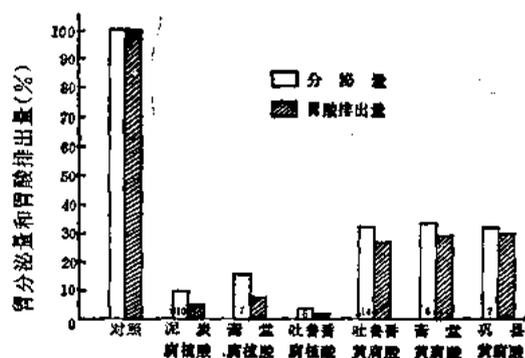


图1 六种腐植酸对幽门结扎大鼠胃酸分泌的影响
柱内数字为动物数

二、泥炭腐植酸对胃泌素释放的影响

用蛋白胨作为胃泌素释放的刺激物。如图2所示，在给大鼠灌入蛋白胨之前，对照组和实验组的基础血浆胃泌素浓度分别为 20.6 ± 4.0 pg/ml 和 25.3 ± 8.4 pg/ml。灌蛋白胨后第一个30分钟对照组和实验组的胃泌素浓度分别为 60.8 ± 14.8 pg/ml 和 50.9 ± 13.7 pg/ml。第二个30分钟两组的胃泌素浓度均继续升高，分别为 72.5 ± 18.7 pg/ml 和 76.7 ± 29.4 pg/ml，均无显著差异，这表明泥炭腐植酸对胃泌素的释放没有影响。

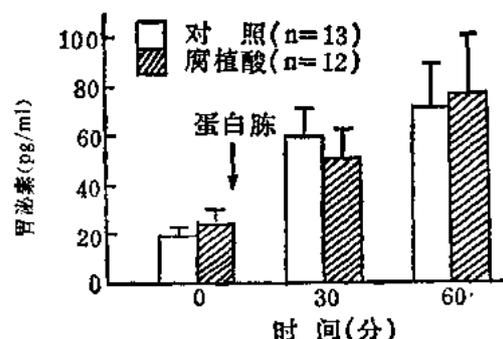


图2 泥炭腐植酸对胃泌素释放的影响

上述两项实验表明，六种腐植酸对大鼠胃酸分泌均有明显的抑制作用，但对胃泌素的释放并无影响。

讨 论

腐植酸是一类分子量为200~10,000的很不均一的有机弱酸，可以从泥炭、褐煤和风化煤中提取。泥炭被认为是最年轻的煤炭，其中含有一些植物的残体和腐植酸类物质，此外还有很少量的氨基酸、多肽或蛋白质等生物大分子，还有各种多糖物质。风化煤是比泥炭腐植化程度更高的物质。由于腐植酸的自然成因不同，植物分解或腐植化的程度不同，它们的结构和作用也会有些差异。上述结果表明，由泥炭和风化煤中提取的六种腐植酸对胃酸分泌均有明显的抑制作用，这是它们生理作用上的共性，对临床也有一定意义。另外，在我们的实验条件下观察到腐植酸的作用较黄腐酸略强一些，此现象也很有意义，因为按一般理解，黄腐酸的分子量较腐植酸者小，这为进一步从腐植酸中提取最有效的成分提供一定线索。黄腐酸的作用较小，究竟是由于它们的分子量小，注射后容易被吸收，因而在体内作用时间短的缘故；还是由于其化学结构不同，而作用不同；或其它原因所致，尚不清楚，有待进一步研究。

上述结果也表明，泥炭腐植酸对胃泌素的释放没有影响。说明泥炭腐植酸抑制胃酸分泌的机制是由于直接作用到壁细胞而不是通过抑制胃泌素的释放而实现的。这与前列腺素的作

用很相似^(6,6)，因此我们设想腐植酸是否能通过促进胃粘膜合成前列腺素而起作用，这个问题值得进一步研究。

参 考 文 献

1. 王德民等. 泥炭腐植酸对大鼠胃酸分泌的影响. 北京医学院学报 1982;14(3):209.
2. 刘康德, 郑平. 煤炭腐植酸的表征. 燃料化学学报 1980; 8(1):1.
3. 张德和, 刘登良. 吐鲁番风化煤黄腐酸的结构表征. 燃料化学学报 1982;10(2):121.
4. 张德和等. 风化煤黄腐酸的结构表征. 化学学报 1981; 39(5):401.
5. Bennett A, and Flesher B. Prostaglandins and the gastrointestinal tract. Gastroenterology 1970;59 (5):790.
6. Becker HD, et al. The effect of prostaglandin E₁ on the release of gastrin and gastric acid secretion in dogs. Endocrinology 1973;93(6):1148.
(贾国领同志参加部分技术工作。)

EFFECT OF DIFFERENT KINDS OF HUMIC ACID ON GASTRIC SECRETION AND GASTRIN RELEASE IN RATS

Department of Physiology Wang De-min, et al

The purpose of this investigation was to observe the influence of six kinds of humic acid (peat humic acid, Zhai Tang humic acid, Tu Lu Fan humic acid, Tu Lu Fan fulvic acid, Zhai Tang fulvic acid and Gong Xian fulvic acid) on gastric secretion and that of peat humic acid on gastrin release in rats. The gastric secretion for 4 h after pyloric ligation by Shay's method was measured. Plasma gastrin was estimated by radioimmunoassay. The dose of humic acid was 50mg/kg i. p. The results showed that all of the six kinds of humic acid significantly reduced gastric secretion. Moreover the inhibitory intensity of humic acid was more than that of fulvic acid under our experimental conditions. The peat humic acid showed no effect on gastrin release in rats.

(来源: 北京医科大学学报, 1986, 3: 211-213)

综述和评论

我国腐植酸的药理学研究(综述)

郭 逢 泓

(广东省药物研究所)

腐植酸(Humic acid, HA)是广泛存在于地球表面的自然产物,是由泥炭、风化煤、土壤中提得的一类高分子弱酸性混合物,天然HA是植物残体分解后形成的产物,由C、H、O、N等元素组成,难溶于水,呈酸性,与强碱作用,生成腐植酸盐,易溶于水。

关于HA的化学构造,国内外学者曾利用种种方法进行过探讨^[1-5]。M. Schnitzer曾提出黄腐酸的假想构造。但至今尚不能确定。我国1975年民间有人用HA治病,如外用治疗急性湿疹、皮炎等,口服治疗消化性溃疡、甲状腺亢进等。有人报导有较好疗效。为探讨HA的药理作用,为临床用药提供理论依据,国内有些单位开始了HA医药应用的研究。药理学方面的研究也积累了较多材料。本文综述关于HA的药理学研究的情况,供有关专业工作者参考。

一、抗炎作用的研究

在1975年流行的HA民间疗法中,有人外用治疗湿疹、皮炎等皮肤病。临床观察HA似有抑制炎症渗出的作用。从1976年起国内开始了HA抗炎作用的实验研究。此工作多着重确定各地的HA用不同病理模型,是否有抗炎作用及其可能的作用机理。

孙曼琴等^[6-9]观察了北京斋堂风化煤HA、黄腐酸(Fulvic acid)及北京延庆HA及其醇溶部分(棕腐酸)、醇不溶部分(黑腐酸)的抗炎作用。作者使用大鼠甲醛性足蹠肿胀标本证明上四制剂都具有抑制足蹠肿胀的作用。使用二甲苯使小鼠耳部致炎,证明四种制剂皆具有抑制渗出作用,使用大鼠皮下移植棉球法,观察对肉芽组织增生的影响,证明除北京斋堂风化煤HA外,其他三制剂皆有显著的抑制作用。

林志彬等^[10,11]观察了北京风化煤总HA及河南巩县风化煤HA的抗炎作用,证明此二种制剂都有抑制甲醛引起的足蹠肿胀及移植棉球引起的肉芽组织增生的作用。作者也证明了北京风化煤总HA抑制组织胺注射引起的大鼠皮肤血管通透性的增加。孟昭光等^[12]观察了北京风化煤含有的各种HA:黄HA(FA)、棕HA、黑HA及总HA的抗炎作用,证明都明显抑制甲醛引起的足蹠肿胀及小鼠腹腔炎症时渗出的增加,也明显抑制大鼠移植棉球引起的肉芽组织增生,王宗锐等^[13]观察了雁江泥炭HA的抗炎作用,证明对甲醛或血清引起的大鼠足蹠肿胀都有明显抑制作用。对组胺、5-羟色胺引起的毛细血管通透性增加、大鼠移植棉球引起的肉芽增生及炎症处白细胞的游走都有抑制作用。

收稿日期:1986年5月12日

这些抗炎实验的结果(见表)。综合各地的研究,可以认为已试过的HA皆有抑制炎症渗出,多数有抑制后期的肉芽组织增生的作用,此作用可能是其临床用于治疗各种炎症的基础。

郭澄泓^[1]等曾就全国十地区生产的,经中国科学院化学研究所精制的十种HA制剂比较了其对抗乙酸引起的小鼠腹腔血管渗出的作用,证明吐鲁番、北京HA的抑制率为65%。昭通、廉江HA的抑制率为58%及15%。林志彬^[2]曾就不同来源的八种HA制剂,用足趾肿胀法,比较了其抗炎作用,证明北京风化煤HA及昭通HA的作用最强,巩县及吐鲁番HA、泉州HA次之,萍乡HA更次之。敦化及昆明HA未见到抗炎作用。比较这二份报告,可见实验方法虽不同,得到的结论大致一致,如都证明北京、昭通、吐鲁番HA效果较好等,个别制剂如泉州HA二份报告结果差异较大。二报告都注明有些HA未见到抗炎作用^[3]。

HA抗炎作用的强度,孙曼琴等^[4]用二甲苯引致小鼠耳部发炎的实验证明北京FA-Na抗炎抑制率与水杨酸钠相似。郭澄泓等^[5]用巴豆油引致小鼠耳部炎症法证明廉江HA经过化学研究所精制过再经湛江医学院药理室精制的“02组分”抑制渗出的作用即抑制率为63.26%,而安乃近的抑制率为20—30%,氢化可的松的抑制率为70—75%,02组分的抗炎症渗出作用大于安乃近,与氢化可的松近似。

HA抗炎作用的机理,国内也进行了一些探索。有较多学者考虑是否通过肾上腺皮质。实验多用甲醛引致的大鼠足趾肿胀标本,观察HA对正常及切除两侧肾上腺后抑制肿胀的差别,孙曼琴等证明北京斋堂风化煤FA^[6]、北京延庆泥炭HA醇不溶部分^[7]对切除肾上腺大鼠的抗足趾肿胀作用并无改变,提示其抗炎作用不依赖垂体肾上腺系统的存在

作者^[8]也证明延庆泥炭HA醇溶部分及孟昭光等^[12]观察的北京风化煤中各种HA,对切除肾上腺大鼠的甲醛性足趾肿胀几无抑制作用,认为这些制剂的抗炎作用。主要是通过活化垂体肾上腺系统,促进皮质激素及ACTH的释放所致。孙曼琴等^[4]证明北京延庆泥炭HA对大鼠切除肾上腺后的甲醛性足趾肿胀仍有明显抑制作用,但比未切者为弱。王宗锐等^[12]证明廉江HA对切除肾上腺大鼠的甲醛性足趾肿胀抗炎作用减弱。且给予HA可降低大鼠肾上腺Vit.C含量,故认为HA的抗炎作用与肾上腺有关,但不完全依赖于肾上腺皮质的兴奋,可能还有其他抗炎机制。

由于各种炎症尤其变态反应所致的炎症与组胺的释放有密切关系,又因林志彬等^[10]曾证明北京风化煤HA,王宗锐等^[11]曾证明廉江HA有对抗组织胺引起的毛细血管渗透性增加的作用。故HA的抗炎作用是否由于抗组织胺所致问题引起药理学者的重视,孟昭光等^[12]观察北京风化煤FA对组织胺引起的大鼠肿胀的影响,证明这二种HA只在炎症后期才有明显抑制作用,故认为其抗炎作用不完全是由于对抗炎症介质组胺所致。王宗锐等^[12]用豚鼠回肠证明廉江HA不能对抗组织胺及5-羟色胺(5-HT)引起的肠肌兴奋,认为HA抗炎不是由于对抗炎症介质组胺或5-HT所致。

有人注意到水杨酸抗风湿可能与其抑制与炎症过程有关的透明质酸酶(Hyaluronidase)有关,Tangner(1963)曾报导HA能抑制透明质酸酶的活性。吴宗夏等^[13]测定了试管内及大鼠皮内透明质酸酶的活性,证明廉江HA对之都有抑制作用,认为其抗炎与此作用有关。

王发^[10]从痕迹量金属离子与炎症的关系的角度分析HA抗炎机理,他认为铜、锌离子都与炎症有密切关系,从分子水平看,炎症的化学过程是游离基产生、利用和消除的

过程。炎症时产生超氧离子游离基, 这些游离基可被特定的酶—超氧化物歧化酶消除。此酶是含铜及锌的酶, 有消除游离基、保护细胞的作用。因此在铜、锌离子作用下, 超氧化物歧化酶的活性加强, 促进了超氧游离基的歧化, 炎症得到控制。此外, 铜离子还有调节前列腺素合成, 使溶酶体膜稳定, 调节组胺活性等作用。锌离子通过某种形式与钙调节蛋白 (Calmodulin) 结合, 从而抑制钙向受损组织的流入, 抑制由钙离子引致的炎症。作者认为现知的HA的药理作用与锌和/或铜离子的药理作用十分相似, 因此有理由设想HA的药理作用实际是络合在HA上的锌(或铜)离子的作用。在HA纯制过程中, 灰分越少疗效越差, 支持上述论点, 各种HA都含有一定的灰分, 即使灰分在1%左右, 其所含金属离子也足以发挥其药理作用。

以上是对HA抗炎作用机理的一些看法。王发的设想是有其根据的, 但还需进一步证实。如HA的作用强弱是否与锌和/或铜离子含量相平行, 单用HA所含的锌和/或铜离子能否起到该HA所起的作用。

“越精制, 即灰分越少, 疗效越差”这一论述, 也需进一步证实。

各地HA所含组分不同。其抗炎作用强度, 机理当也不同。迄今的研究不尽一致是可以理解的, 都对探索其药理作用有一定的贡献。

二、对消化性溃疡作用

自一九七四年以来, 临床陆续有人报告HA治疗溃疡病有效, 在动物实验上能否确证此作用, 乃成为急待探讨的课题。郭澄泓等(1977)⁽²⁰⁾用H. Shay氏的幽门结扎大鼠, 制造了溃疡病模型, 观察了廉江HA(中国科学院化学研究所制备)对溃疡形成的作用, 证明用50 mg/kg腹腔注射

(I.P), 与对照组比较, 有明显抑制溃疡形成的作用, 而灌胃(P.O)给药100mg/kg对溃疡形成未见有影响, 其后同实验室邢连影等⁽²¹⁾(1980年)陆续证明了上述结果并进一步证明02组分70mg/kg I.P对水浸应激性溃疡有明显抑制, 而02组分200mg/kg P.O未见到抑制该种溃疡形成作用。1981年邢连影等⁽²²⁾进一步证明了“02组分”30 mg/kg I.P、廉江HA 70mg/kg I.P均可抑制水浸应激性溃疡的形成, 抑制率分别为17.0%及63.1%, 作者按王德民等改进的Okabe⁽²³⁾的方法, 造成乙酸诱发溃疡, 证明“02组分”150mg/kg P.O, 共给10天, 有明显的促进溃疡愈合的作用, 愈合率35.9% ($P < 0.05$), 同年王德民⁽²⁴⁾用乙酸诱发溃疡病大鼠, 观察了用北京泥炭HA 150mg/kg P.O, 每日一次共八日的实验治疗效果, 证明对溃疡有促进愈合作用, 愈合率58% ($P < 0.02$), 苏秉文、李彦等(1981)⁽²⁵⁾观察了北京泥炭HA 150mg/kg P.O, 每日一次, 给药十天, 对乙酸诱发的溃疡大鼠的治疗效果, 并描述了给药组与对照组溃疡的组织学改变, 证明北京泥炭HA有促进溃疡愈合的作用。对照组在观察的十天中, 溃疡有一定修复者仅占28.5%, 而给药组, 溃疡修复总有效率达87.1%, 给药组的溃疡面积平均直径1680.4, 比对照组平均直径2829.2小得多 ($P < 0.01$), 给药组和粘膜增生区长度, 粘膜肌和肌层的再生肌长度的均值, 都远比对照组大 ($P < 0.01$), 说明HA有促进大鼠实验性溃疡愈合的作用, 此作用是由于HA能促进组织再生, 加速溃疡愈合所致。

我们在确证HA对幽门结扎、水浸应激及乙酸诱发等溃疡模型有预防形成及促进愈合作用的基础上, 先后探讨了此种作用的可能机制, 郭澄泓等⁽²⁰⁾(1978), 在证明HA对H. Shay氏大鼠溃疡模型有预防形成作用的

同时,观察了HA对胃肠运动及胃酸分泌的影响,证明HA对鸽嗦囊运动及离体兔肠运动没有明显的抑制作用,而对胃液量及胃酸的分泌有明显的抑制作用,从而提出HA抗溃疡形成,不是由于它具有抗胆碱能神经药物的作用,而可能是直接抑制胃液胃酸的分泌所致,同教研室邢连影等^(21、22)就O2组分进行的实验,也证明有抑制胃液量及游离酸分泌的作用。因为水浸应激性溃疡,主要是由于中枢神经过度紧张所致,O2组分有效,故O2组分可能对溃疡形成过程中中枢神经的兴奋起到一定的抑制作用。

王德民等⁽²⁰⁾对HA抑制胃酸分泌的作用进行了细致的研究,证明了北京泥炭HA 50mg/kg I.P(腹腔注射)能抑制幽门结扎大鼠胃液分泌量的90%,总酸排出量的95%,也证明了在此种模型上HA对于组织胺、毛果芸香碱及五肽胃泌素引起的胃酸分泌均有抑制作用,从而认为此种作用的作用部位极可能是壁细胞,作者⁽²⁷⁾也证明了对幽门结扎大鼠胃酸分泌的抑制率,北京泥炭HA、斋堂HA及吐鲁番HA(抑制率分别为90、84、96)比北京斋堂、巩县、吐鲁番三地的FA(抑制率分别为68、67、68)作用显著,作者利用放射免疫测定法(RIA),以白蛋白作为大鼠胃泌素释放的刺激物,证明HA对胃泌素的释放没有影响。从而进一步推论了HA抑制胃酸分泌的作用是直接作用于壁细胞所致。作者⁽²⁸⁾用侧脑室注射法,观察到注入巩县FA 0.16mg/kg及斋堂HA 0.25mg/kg后,均能明显抑制幽门结扎大鼠胃酸的分泌,认为HA可能通过交感神经中枢某些受体,通过交感神经,而达到抑制胃酸分泌的作用。

郭建等⁽²⁹⁾认为锌是体内必需的微量元素,参与机体内蛋白的合成,对溃疡的愈合有一定的促进作用,故用⁽⁶⁹⁾ZnCl₂示踪,观察了锌在胃壁和溃疡组织的分布及北京风化

煤HA在治疗过程中对锌分布的影响,实验证明,锌在正常胃壁分布较均匀,在未经治疗的溃疡底部表面,有少量锌聚积,分布不均匀,经HA治疗后,溃疡组织表面及深部,包括坏死层和肉芽组织层,都有较多的不均匀分布,作者认为HA对溃疡组织的作用,以组织修复增生为特点,HA对锌的分布,可能有一定的影响,治疗组溃疡的坏死层及肉芽组织边缘有较多的锌聚积,可能是锌对组织细胞有直接保护作用,并参与组织的恢复,有利于促进溃疡的愈合。

王吉人等⁽³⁰⁾用测量胃肠推进炭末胶粒距离的方法,观察了北京泥炭HA对小鼠胃肠推进运动的影响,证明用HA 0.5—20mg/kg I.P有明显的抑制作用,作者进一步在用HA的同时并用了各种受体阻断剂阿托品、心得安、酚妥拉明、纳洛酮,证明只有酚妥拉明(10mg/kg)可减弱HA的抑制作用,从而推论HA抑制胃肠推进运动作用,可能是通过 α -受体的活动所实现的。

与前述实验结果相反,叶松柏等⁽³¹⁾用四川省阿坝红原草炭提得的HA,观察对大鼠胃液分泌的影响,证明2%—0.5ml/kg连服三日,对组织胺、五肽胃泌素、毛果芸香碱引起的胃液分泌量及胃酸排出量没有影响。并证明按上述用法给予HA后,大鼠胃粘膜内前列腺素明显增加,因为前列腺素对消化道有明显的细胞保护作用,故认为HA抗溃疡作用是由于通过刺激胃粘膜前列腺素的合成所致。

综上所述,所有试过的各种HA都有抗溃疡形成或治疗溃疡的作用。此点是发表过的实验报告一致肯定的。其抗溃疡的机制,多数实验证实HA具有直接抑制胃壁细胞释放胃酸的作用。也有人有不同看法,有待进一步统一制剂、方法,进一步研究。

三、对肿瘤的作用

HA对于肿瘤是否有治疗作用,是医药工作者关心的问题。

有些报告,证明HA有抑制动物移植性肿瘤的作用,如中国医学科学院药物研究所⁽³²⁾曾证明山东枣园HA对S₁₈₀肉瘤、W₂₅₆(Walker 癌肉瘤)、网织细胞白血病L₁₂₁₀、Lewis肺癌有一定疗效。傅乃武等⁽³³⁾对国内不同地区的HA进行抑瘤实验,发现新疆吐鲁番和广东廉江HA对S₁₈₀肉瘤肝癌和U₁₄宫颈癌有效。张覃沐等⁽³⁴⁾观察了FA对移植瘤的作用,认为FA对S₃₇、网织细胞肉瘤ASR有抑制作用,对L₁₂₁₀白血病可以延长小鼠的存活期。对有些瘤株,一定要在接种前给药才能产生抗癌作用。在体外培养上,对EOA癌细胞没有细胞毒作用,对艾氏腹水癌也无延长生存期的作用。故认为FA有体内抗癌作用,体外无细胞毒作用,对核分裂也无影响,对体液、细胞免疫均有兴奋作用,所以它是一种通过提高机体免疫能力,达到抗肿瘤作用的药物。

也有人报导对某些瘤株未证明有疗效。如张德华等⁽³⁵⁾证明:FA对小鼠艾氏腹水癌的发生没有抑制作用,给药组腹水量没有减少。薛宏基等⁽³⁶⁾使用山东FA静滴500mg/日或口服2%1.0ml/日治疗25—30天后手术切除,未见到对肝癌、肺癌有疗效,但病人自诉主观症状好转。作者报告一例颌下腺腺样癌,经FA治疗后,除症状好转外,肿块也见缩小。

薛宏基等⁽³⁷⁾观察了27例食管癌前病变患者,用自风化煤精制的水溶性成分连续治疗二年,无一例癌变,连续四年随访,还未发现癌变者。中国医科院肿瘤研究所⁽³⁸⁾观察的同种病人未经治疗者,自然癌变率为26.6%。作者认为HA对食管癌前病变有一定疗效。

张惠华等⁽³⁹⁾利用放射自显影技术以³H胸腺嘧啶核苷³H-TdR及³H尿嘧啶核苷

³H-UR为示踪剂,检测北京风化煤HA对小鼠艾氏腹水癌细胞DNA、RNA合成的影响,证明FA对体外培养的腹水癌细胞DNA、RNA合成没有明显的抑制作用。棕腐酸对³H-UR渗入体外,培养的癌细胞RNA没有明显抑制作用。上述结果不支持HA可以治疗肿瘤。傅乃武等⁽³³⁾也证明泥炭HA对S₁₈₀肿瘤组织的DNA含量没有影响,使RNA含量减少;标记物前体实验两种HA均不明显影响³H-TdR渗入DNA(P>0.05),但泥炭HA却能明显抑制³H-UR渗入RNA,表明这种HA对RNA生物合成有抑制作用。

综合前述报导,可见HA是否有抗肿瘤作用,各实验的结果还有较大分歧,依现有国内的材料看,似尚不能充分证明HA可以抑制肿瘤生长。有人认为HA对肿瘤病人,①可以改善食欲及一般状况等,增加病人抵抗力。②HA不似其他抗肿瘤药,对造血系统没有较强的抑制⁽³⁸⁾,也未见报导其他严重毒付作用,故可用为治疗肿瘤的辅助手段。在临床上迄今尚未见到有肯定治愈肿瘤的报导。国外Adamk, W⁽⁴⁰⁾在第五届泥炭会议上曾报导,用泥炭中分出的活性物质治疗肿瘤病人13例,10例有效,3例无效,也不能肯定有抗癌作用,也认为可加快轻微的癌前退变及改善病人自觉症状。

四、对免疫功能的影响

在HA抗炎研究中,孙曼琴等⁽⁴¹⁾证明北京风化煤FA也具有加强小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的作用,由于巨噬细胞在炎症反应中具有重要意义,所以认为FA的抗炎作用可能与其加强巨噬细胞功能有关。张覃沐等⁽³⁴⁾认为FA的抗肿瘤作用,也可能是加强免疫功能的结果。有些人猜测服用HA后,病人食欲增加,一般情况好转,也可能是HA加

强免疫功能的结果。针对这个客观情况,近年国内有些学者研究了H A对免疫功能的影响,曾述之等⁴⁰观察了北京及大同风化煤F A对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响,证明此二种F A皆有使吞噬率及吞噬指数增加的作用,也证明了北京F A对肝、脾中巨噬细胞的功能也有激活作用,增强其吞噬能力。吴铁等⁴¹证明了廉江H A“02组分”能增强小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬能力,当与此功能有抑制作用的肾上腺皮质激素合用时,可对抗后者的抑制作用,而使吞噬功能恢复正常。林志彬等⁴²证明巩县风化煤H A也有加强小鼠腹腔巨噬细胞功能的作用。曾述之等⁴³(1982)观察北京延庆风化煤棕腐酸及黑腐酸钠对免疫功能的影响,证明二制剂对于小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能前者有抑制作用,后者没有影响;对肝、脾巨噬细胞的功能,二者均无明显作用,对于胸腺的作用,皆有减少甚至萎缩作用,这两种腐植酸对免疫的作用与北京泥炭H A的作用相反,作者认为这是由于所用H A原料,产地不同、提取方法不同、故其化学组成不同,生物活性当然随之不同。

张永沐等⁴⁴、⁴⁵观察了F A的免疫作用,证明200mg/日,共服七日对脾、胸腺重量无明显影响,但能对抗环磷酰胺与5-氟尿嘧啶(5-FU)降低脾、胸腺重量的作用,使之恢复正常。对溶血素的形成,F A有兴奋作用并能对抗环磷酰胺及5-FU的抑制溶血素形成作用,对于肿瘤相伴免疫,未见明显影响,对于移植物抗宿主反应,F A组的脾指数与对照组相比差异不明显,提示F A对细胞免疫无明显影响,对小鼠静注碳粒的廓清作用,也未见明显影响。

山西医学院微生物研究室⁴⁴也证明大同风化煤制得的F A,对溶血空斑形成有刺激作用。李彦等⁴⁶观察了10种H A对E-致

瑰花结形成的影响,探讨H A对外周血T-淋巴细胞的作用,实验证明,十种H A均有抑制形成的作用,即提示所用十种H A均有抑制细胞免疫的作用,而以巩县风化煤H A抑制作用最强,茂名褐煤H A抑制作用最差。

吴铁等⁴⁰、郭澄泓等⁴⁷就北京风化煤提取的北京H A及从廉江泥炭H A提取的“02组分”进行了免疫药理学研究,对胸腺重量比02减少,北京H A无作用,但均可对抗强的松龙引起的减轻,对于腹腔巨噬细胞的吞噬功能,均有加强作用,并均可对抗强的松龙引起的抑制作用,对于溶血素的形成及PHA诱致的淋巴细胞转化加强,均有与环磷酰胺相似的抑制作用。

综合前述H A对免疫的影响,可见各地H A的免疫活性相差较多,如北京泥炭H A、北京斋堂H A、北京斋堂F A及廉江泥炭H A 02组分皆有刺激小鼠腹腔巨噬细胞吞噬的功能,而北京延庆棕腐酸及黑腐酸则抑制此功能。对于体液免疫,多用溶血素形成法,河南F A有促进作用,而北京斋堂H A及廉江泥炭H A 02组分则有抑制作用。对于细胞免疫,河南F A、北京斋堂H A及廉江泥炭H A 02组分都具有抑制作用。

有人认为用H A后,可以加强机体的低抗能力,部分促进免疫功能的实验可以说明此种作用。但实验证明,某些H A对某些免疫功能有抑制作用,此种作用是否可用来治疗自身免疫性疾病,还有待更多的观察。

五、其他作用

1、对心脏供血:有人试图用H A治疗冠心病,为确定H A是否对冠状动脉供血有良好作用,郭澄泓等⁴⁸(1977)用家兔实验性急性心肌缺血模型,以心电图T波改变为指标,观察了廉江H A 20mg/kg腹腔注射的作用,未能证明H A有改善心肌供血的作用。吕武琪⁴⁹证明H A有增加小鼠心肌营养

性血流量的作用,可以改善心肌细胞血氧供给。北京同仁医院内科⁵⁰曾证明黄腐酸能增加甲皱微循环数目,减少畸型血管袢数目。

HA对心脏血液循环的影响,有待更多的实验进一步证实其作用。

2、对甲状腺功能:在畜牧业中,HA做为饲料的添加剂,可使家畜体重及脂肪含量增加,此种改变可能与抑制甲状腺功能有关。邢连影等⁵¹(1977)用放射性碘¹³¹I测定大鼠甲状腺吸碘的功能,实验使用廉江腐植酸15mg/kg/日IM连用十日,未能证明甲状腺吸碘率有明显的抑制。王景贵⁵²的研究,证明河南巩县黄腐酸钠50mg/kg/日IP连用30天后,大鼠的耗氧量、基础代谢明显降低。腹腔注射¹³¹I 15 μ ci/只后测定放射性证明甲状腺吸碘功能受到明显抑制。作者也证明对无神经支配的自体甲状腺移植体,也有抑制吸碘作用,而认为此种功能是通过体液途径实现的,不必依赖神经支配的完整。凌光鑫等⁵³证明廉江HA对人和兔红细胞膜及胞液中的三磷酸腺苷ATP酶及Na⁺、K⁺-ATP酶活性有明显抑制作用,此种作用将导致机体耗能减少,贮能增加,此作用可以解释家畜使用HA时体重及脂肪的增加。

其他各种腐植酸对甲状腺功能会有何种影响,邢连影的实验结果与王景贵的不同是否由于用量较少或用时较短,还是由于使用的腐植酸不同。巩县黄腐酸长期应用抑制甲状腺的有效成分是什么等都有待进一步证实。

六、HA的体内过程

为了临床用药更为合理,有必要进行药物动力学的实验,求得数据指导用药。于晶洁等⁵⁴用氚标记大同产黄腐酸(FA),用同位素示踪法,液体闪烁测量,冰冻整体放射自显影研究了³H-FA在小鼠体内的吸收、

分布和排泄过程,实验由尾静脉给药,小鼠剂量为11 μ ci/0.63ml,实验证明:①小鼠尾静脉注射³H-FA后,血药浓度迅速下降,20分钟后下降速度减慢, α 、 β 二相的生物半衰期分别为2分钟及72分钟。②³H-FA在体内的分布:注射后一小时,各组织可达高峰,肾、肝放射性最高,骨骼、血液次之,肠、脾、肺、肌、胃、心脏中含量较低,脑中含量最低,静注一小时后各组织中放射性已开始下降,48小时后大部脏器降到原水平1/5以下。③³H-FA主要从尿排泄,24小时排出总量相当于注射量的59.71%,在粪中含量相当于注射量的21.32%。

张覃沐、陈正玉⁵⁵用氚标记郑州FA进行了体内过程的研究,290mg/kgIP或400mg/kgPO实验发现:

1、IP后1小时,肾、肝、血及骨中放射性最高,其次为脾、肠、胃、肺、心、肌、腺等,脑中分布最少,4小时后,组织中放射性普遍下降。

2、小鼠一次口服³H-FA 100mg/kg后,15分钟后在血中即可测得放射性,其后血中浓度逐渐上升,4小时达高峰,给药后72小时血中仍有少量放射性。

3、腹腔注射后24小时内,从尿中粪便中药物的总排出率为56.4%,自尿中排出34.2%,粪便中排出24.3%,约60%是在6小时内从尿中排出的。经口服³H-FA后24小时内,尿、粪中排出总量的75%,由尿排出13%,粪便中排出62%,提示口服时,FA约一半经肠道排外,吸收是不完全的。

这三份体内过程的研究,结果大致相似。指出了FA的可收、分布及排泄与在实验中见到的一些现象相符。如口服给药,作用较弱等,就都可以解释了。

七、小结、估价、展望

本文对近几年来国内对腐植酸的药理研

已研究的各种属植酸对炎症的抑制作用

抑制大鼠甲癌性足趾肿胀

研究者	使用腐植酸	正常大鼠	切除双侧肾上腺后	抑制二甲苯所致小鼠耳部炎症	抑制大鼠棉球肉芽增生	抑制率
孙曼琴等	北京燕堂风 化煤黄腐酸	I P6.25及 1.25mg/kg	仍明显抑制	I P25.50mg/kg 抑制率与水杨酸钠相似	无 I P25.50mg/kg/日×5	15.4%
孙曼琴等	北京延庆泥 炭腐植酸	I P5及50mg/kg 抑制无差别	仍抑制,比前者 弱与皮质激素有关	I P50mg/kg	I P50mg/kg/日×5	38.0%
孙曼琴等	同上醇溶部 分(黄腐酸)	I P5.25mg/kg PO120mg/kg	无抑制作用	I P25mg/kg抑制率49.1% PO100mg/kg抑制率24.5%	I P25mg/kg/日×5	32.5%
孙曼琴等	同上醇不溶 部份(黑腐 酸)	I P5、12.5mg/kg	仍抑制,与未切 者同	I P12.5mg/kg 26.1% 25mg/kg 32.20 50mg/kg 42.20	I P25mg/kg/日×5 50mg/kg/日×5	8.76% 23.9%
林志彬等	北京风化煤 总腐植酸	I P25mg/kg		组胺引起血管通透性 I P50mg/kg 42.7	I P25mg/kg/日×5	无
林志彬等	巩县风化煤 腐植酸钠 (北京同仁 医院制备)	I P25mg/kg			I P50mg/kg	
孟昭光等	北京风化煤 中各种腐植 酸(北京海 淀医院制 备)	I P明显抑制 黄腐酸25mg/kg 棕腐酸50mg/kg 黑腐酸50mg/kg 总腐酸50mg/kg	轻度抑制 25mg/kg 50mg/kg	腹腔渗出伊文思氏 I P25mg/kg 59.9 I P100mg/kg 59.3 I P100mg/kg 56.1 I P50mg/kg 48.8	明显抑制 I P25mg/kg I P50mg/kg I P50mg/kg I P50mg/kg	
王宗镜	廉江泥炭腐 植酸(化学 所制备)	I P100mg及且消 性关节炎 I P100mg	I P50mg 减少71%		I P50mg/只/日×8日	

究,进行了综合叙述,仅供参考。

综上所述,可见HA的药理研究,经过很多学者的努力已取得较好的成果,证明了HA具有很强的生物活性,可以抗炎,抗溃疡,对免疫过程有兴奋或抑制作用,对心脏及甲状腺功能也提出了一些实验数据,为进一步研究打下了基础。HA是古代植物被埋于地下经多年演变而成的一种大分子有机酸。它是多种成分的混合物。各种HA由于产地、来源、制备方法的不同,当然组成不同。不同的组成,当然显示不同的生物活性。因此各家报告有些结果不完全一致,似亦可以理解。

对于这样复杂的混合物,进行药理学研究,夹杂成分可能干扰主要成分的药理作用。为了探索像HA这样的物质,做一些实验以确定其是否具有生物活性还是必要的。当然,迄今所做的工作,还是探索性的工作。因此一旦拿到HA中起某一作用的有效成分,有关实验都需在现有实验的基础上重做。

迄今可以确定的,有以下几项:

1、多数已制成的HA制剂有较好的抗炎作用。作者的实验证明廉江HA02组分的抗炎作用大于安乃近而接近氢化可的松。近年临床已认识到皮质激素的不良反应用较多,应用十分慎重,是否能从HA中找到一个新型抗炎药,代替或辅助皮质激素,值得进一步探讨。

2、已经证明有几种HA制剂有预防或治疗溃疡病的作用。如能制成适用的口服制剂或提得有效成分供临床使用,是否可给临床治疗溃疡病提供一个新的手段。

3、一些HA制剂对免疫过程有兴奋或抑制作用。究竟何种HA可望用于兴奋免疫、提高机体抵抗力;何种HA可望用于抑制免疫,考虑用于治疗自身免疫性疾病,有待进一步证实。

总之,迄今的研究,肯定了HA中含有有价值的生物活性成分,指出了这是一个值得研究的课题。当前药理工作拿不到恒定的制剂,故各地的实验结果不完全一致,要从HA中提得有活性的单体暂时还较困难,药理工作者只希望能拿到一个恒定的制剂,有办法控制其质量标准,那我们就可以就某制剂取得肯定的实验结论,并进一步做出作用的机制及效价的分析,提供给临床。希望化学家、药物学家与我们合作,共同攻克难关。

本文曾蒙周金贵教授审阅指正,谨此致谢!

参 考 文 献

- 1、W. Schnitzer, S. U. Khan: Humic Substances in the Environment Marcel, Dekker INC, New York 1979 P298.
- 2、M. Schnitzer: Aqron, Abstr. Amer. Soc. Aqron, 1971, P99
- 3、张德和、宋思兰等:化学学报 39: 401 1980年
- 4、刘康德、郑干:燃料化学学报 8: 1 1980年
- 5、孙淑和、吴奇虎等:制取硝基腐植酸的工艺条件与硝基腐植酸的结构特征 全国第二次腐植酸化学学术讨论会 1981年 41页
- 6、孙曼琴等:北京风化煤腐植酸抗炎作用的研究 1982年腐植酸医药应用科研协作会议资料汇编20
- 7、孙曼琴、林志彬:北京延庆泥炭腐植酸钠抗炎作用的初步研究 同上31
- 8、孙曼琴、张迎新:北京延庆泥炭腐植酸“醇溶部分”抗炎作用的研究 同上34
- 9、孙曼琴、吴凯瑾:北京延庆泥炭腐植酸“醇不溶部分”抗炎作用的研究 同上38
- 10、林志彬等:北京风化煤总腐植酸钠的抗炎作用。同上 20
- 11、林志彬、张志玲等:河南巩县风化

煤腐植酸钠的初步药理研究 同上 41

12、孟昭光、刘永泉：腐植酸的抗炎作用 同上 27

13、王宗悦等：腐植酸抗炎作用的研究 《江西腐植酸》1982年(1)31

14、郭澄泓等：廉江泥炭腐植酸抗炎作用的研究--抗渗出作用 医用腐植酸学报 1979年(2)14

15、林志彬等：八种腐植酸抗炎症作用的初步研究 北医学报12(3)210、1980年

16、郑平：各种煤炭腐植酸的药理作用比较 第一次腐植酸化学学术讨论会论文集 1979.20

17、郭澄泓等：腐植酸抗炎作用的研究--几个组分的分离及其生物检定 第二次腐植酸化学学术讨论会论文集 1981年352

18、吴宗夏等：腐植酸对透明质酸的活性的影响 同文献1 45

19、王发：炎症及痕迹量金属离子-腐植酸抗炎作用机理初探 同上13

20、郭澄泓等：总腐植酸提取物对大鼠实验性胃溃疡的作用 医用腐植酸学报 1979年(2)18

21、邢连影、郭澄泓：腐植酸抗炎作用的研究--02组分抗消化性溃疡的初步研究 同文献12、358

22、邢连影、郭澄泓：腐植酸抗消化性溃疡作用的研究(三) 湛江医学院学报1983(2)11

23、Okabe, S et al: A method for experimental Penetrating gastric and duodenal ulcers in rats, Am. J. Dig. Dis 16(7)277, 1971

24、王德民、苏秉文、王志均：泥炭腐植酸对大鼠慢性实验性胃溃疡愈合的影响 北医学报14(2)83 1982年

25、苏秉文、李彦、王思贵：泥炭腐植酸对大鼠实验性胃溃疡愈合的影响 锦医学

报2(1)1 1918年

26、王德民等：泥炭腐植酸对大鼠胃酸分泌的影响 北医学报14(3)209 1982年

27、王德民、郭燕世：不同种类腐植酸对大鼠胃酸分泌和胃泌素释放的影响 同文献1 49

28、王德民、郭燕世：侧脑室注射腐植酸对大鼠胃酸分泌的影响 同上53

29、郭运等：北京风化煤黄腐酸治疗胃溃疡过程中并在胃壁中分布的变化 同上60

30、于吉人、顾德进、王德民：泥炭腐植酸对小鼠胃肠非进运动的影响 同上55

31、叶铃柏、陈嘉钰：红原草炭腐植酸的抗溃疡作用原理探讨 中国药理通讯 1984年(3、4期)293

32、中国医学科学院药物研究所：黄腐酸钠对动物移植肿瘤的疗效观察 内部资料 1979

33、傅巧武等：腐植酸抗肿瘤作用及其药理学研究 药学通报 16(8)1981年

34、河南医科所药理组：黄腐酸钠的抗肿瘤及其对免疫功能的影响 内部资料1981年

35、张惠华等：北京风化煤腐植酸对大鼠艾氏腹水癌的发生及癌细胞DNA、RNA合成的影响 同文献1 72

36、薛宏基等：腐植酸防治恶性肿瘤方面的初步探索 同上 69

37、薛宏基等：腐植酸对食管癌前病变的治疗研究 江西腐植酸 1982(1)20

38、河南食管癌协作组：食管上皮增生与癌变关系的研究 肿瘤防治研究 1974(1)42

39、Adamek W Introductory Report on Oncostatic and Therapeutic Nature of the Peat Preparation in Human Neoplastic disease Proc int peat Congr 5th 4

- 40、曾述之等：黄腐酸钠对单核巨噬细胞系统功能的影响及其毒性 药学通报 (12) 3 1981
- 41、曾述之等：泥炭腐植酸对巨噬细胞功能的影响及其毒性 江西腐植酸 1983 (3) 43
- 42、吴铁、郭澄泓：廉江腐植酸02组分对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响及急性毒性实验 江西腐植酸 1983 (3) 39
- 43、张覃沐、陈正玉等：黄腐酸对小鼠免疫功能影响的研究 同文献1 105
- 44、山西医学院微生物室：腐植酸对免疫功能、常见细菌、病毒及细胞影响的初步研究 同上 103
- 45、李彦等：腐植酸对T—淋巴细胞免疫作用的体外实验研究 同上 65
- 46、郭澄泓、吴铁：廉江腐植酸02组分免疫活性探讨 上海免疫学杂志 4(6) 368 1984年
- 47、吴铁、郭澄泓：北京腐植酸对小鼠免疫功能的影响 江西腐植酸 (2) 43 1981
- 48、郭澄泓、吴宋夏：廉江腐植酸对家兔实验性心肌缺血预防作用的初步观察 湛医通讯 1978年5月124
- 49、吕式琪等：黄腐酸对小鼠心脏营养性血流量的影响 北京医学 12 155 1980
- 50、同仁医院内科：黄腐酸治疗高血压甲皱微循环的变化 该院腐植酸论文集148 1980
- 51、邢连影、郭澄泓等：总腐植酸钠对大鼠甲状腺吸收¹³¹I的影响 医用腐植酸学报1979(2) 8
- 52、王景贵：黄腐酸钠对大鼠甲状腺及其自体移植物影响的实验研究 锦州医学院研究生毕业论文
- 53、凌光鑫、周克元等：腐植酸对腺苷三磷酸酶活性的影响 同文献 12 314
- 54、丁晶洁等：氘标记黄腐酸的制备及其在体内吸收、分布、排泄的研究 同文献 1 83
- 55、张覃沐、陈正玉：氘标记黄腐酸在小鼠体内的吸收、分布和排泄的实验研究 同上 107

(来源：江西腐植酸，1986，4：1-11)

黄腐酸钠对末梢血嗜酸性细胞的影响

山西职工医学院

米治林 张映高

腐植酸作为医疗用药,近几年来进行了多方面的研究,临床上已广为应用,且疗效显著。为了配合临床研究,我们采用大同利群药厂提供的黄腐酸钠注射液,给健康家兔、豚鼠、小白鼠注射后,观察末梢血嗜酸性细胞的变化。实验结果发现,三种动物用药后,嗜酸细胞均有增高,现报告于下。

一、动物选择:选择健康家兔、豚鼠、小白鼠各20只。家兔体重为2~3kg,豚鼠0.45~0.50kg,小白鼠0.016~0.018kg。三组动物又随机各分为试验组和对照组各10只。所有动物均隔离饲养。

二、实验方法:三种动物用药前均查了嗜酸性粒细胞直接计数,以此数据作为正常值对照。此值与施新猷主编的《医学动物实验方法》一书的嗜酸性粒细胞正常值对照,结果相符合。

给药方法:试验组:家兔、豚鼠肌注黄腐酸钠50mg/kg,小白鼠腹腔注射100mg/kg。对照组:按黄腐酸钠注射液溶液量,注射生理盐水。两组均在注射后1小时、6小时、24小时及2~6天,共检验8次嗜酸性粒细胞,直接计数。

三、实验结果:三种动物用药前后以及试验组、对照组嗜酸性粒细胞变化情况如下:

1、家兔:用药前嗜酸性粒细胞均值为 $0.220 \pm 0.048 \times 10^9/L$ (即 $220 \pm 48/mm^3$);用药后1小时,试验组均值为 $0.635 \times 10^9/L$,对照组为

$0.155 \times 10^9/L$,t检验,P值 <0.01 ,差异有显著性;用药后24小时嗜酸性细胞达高峰,试验组均值达 $1.280 \times 10^9/L$,对照组为 $0.195 \times 10^9/L$,P <0.01 ,有显著性差异;用药后三天嗜酸性细胞开始下降,至第四天恢复正常。

2、豚鼠:用药前为 $0.130 \times 10^9/L$,用药后24小时嗜酸性细胞增多,试验组为 $0.420 \times 10^9/L$,对照组为 $0.205 \times 10^9/L$,P <0.05 ,差异有显著性。两天后开始下降,第三日恢复正常。

3、小白鼠 用药前均值为 $0.090 \times 10^9/L$,用药后1小时嗜酸性细胞开始增多,试验组为 $0.390 \times 10^9/L$,对照组为 $0.130 \times 10^9/L$,P <0.05 ,差异有显著性;用药后24小时,试验组为 $0.865 \times 10^9/L$,对照组为 $0.120 \times 10^9/L$,P <0.01 ,至第四日恢复正常。

四、小结:本实验应用大同利群药厂提供的黄腐酸钠,是一种高分子非均一的缩聚物,或无定形高分子胶体,其化学成分由C、H、O、N、S原子组成,分子结构尚不清楚。黄腐酸钠这一高分子混合物,是否对动物有致敏作用,从而使嗜酸性细胞增多。这一推想是否合理有待进一步研究探讨。本实验证明,应用黄腐酸钠液注射后,使家兔、豚鼠、小白鼠嗜酸性细胞增高,可为临床应用腐植酸类药物的研究,提供参考。

(来源:山西职工医学院院刊,1987,6:361)

静脉注射黄腐酸钠溶液对猕猴 心电、血压、呼吸影响的观察

生理教研室 罗 岚 冀贵香

黄腐酸钠对心脏的作用，已有一些资料证明，有增加心脏血流及营养心肌的作用。我们也曾在兔心灌流实验中看到灌流一定浓度的黄腐酸钠溶液，有减慢心率，增强心脏收缩力和增加冠状血管流量的作用。为了进一步观察黄腐酸钠溶液在完整机体上对心血管活动有无不良副作用，给猕猴静脉注射不同剂量的黄腐酸钠溶液进行了观察。现将实验结果报告如下：

材 料 和 方 法

1. 实验药品：是由大同利群药厂提供的黄腐酸钠注射液。

2. 动物：随机选用年令和体重不同的四只猕猴，每只注射三种不同剂量的黄腐酸钠溶液，即 1 mg/Kg 、 2 mg/Kg 、 3 mg/Kg 。每注射一种剂量相隔十天。

3. 仪器：用日本出产的电子血压计；上海电子仪器厂XDH型心电图仪；蛇形带呼吸描记器。进行记录注射药液前后的血压、心电图及呼吸频率的变化。

4. 方法：用氯胺酮以每公斤 20 mg 作臂大肌注射待猕猴躯体肌肉完全松弛及呼吸平稳后，首先用血压计测定给药前的股动脉血压、心电图和呼吸频率。然后由足背静脉徐徐注入黄腐酸钠溶液，五分钟后再测定注射药后的血压，心电图和呼吸频率。

结 果

从表（一）可以看出

1、给麻醉后的猕猴注射 1 mg/Kg 黄腐酸钠溶液，血压有所下降；心率减慢。P—Q间期，QRS波和S—T段时间均延长，但没有超越正常范围；呼吸频率趋于减慢。

2、给麻醉后的猕猴注射 2 mg/Kg 黄腐酸钠溶液，血压有轻微下降。（而经过统计学处理没有显著意义）；心搏频率趋于减慢；心电图各段时间有微小延长；呼吸频率无显著变化。

3、给麻醉后的猕猴注射 3 mg/Kg 黄腐酸钠溶液，血压上升；心搏频率加快，心电图R波电位增高，P—Q间期，QRS波S—T段均有缩短，呼吸频率轻微加快。

对注射黄腐酸钠 1 mg/Kg 及 3 mg/Kg 给药前后的血压、心率等进行统计学处理 $P \leq 0.05$ ，均有显著意义。

讨 论

从实验结果可以看出，静脉注射三种不同剂量的黄腐酸钠溶液，对血压、心率、心电图有一定的影响。即注射 1 mg/Kg 黄腐酸钠溶液对猕猴的血压、心率、心电图及呼吸频率影响轻微。而注射 3 mg/Kg 黄腐酸钠溶液，血压升高、心率加快、心电图R波电位升高，各波段时间均缩短。

小 结

1、低浓度黄腐酸钠有降低血压和心率的作用，而高浓度的黄腐酸钠溶液作用相反。

2、用不同剂量黄腐酸钠静脉注射,对心电图各波段的时间起延长和缩短作用,这表明黄腐酸钠浓度的高低,对窦性心律及心肌的兴奋性有所影响;S—T段没有上下偏移现象,可认为系冠状血流适应于心脏的活动之故。

3、黄腐酸钠溶液对呼吸影响甚微。
4、每只猕猴经过注射三种不同剂量黄腐酸钠后,从麻醉苏醒后三个月的进食运动等活动观察,未见不良副作用。由于动物例数较少,只能作临床应用黄腐酸钠药品的参考。

表一 注射三种不同剂量黄腐酸钠对血压、心电图及呼吸频率的影响

猕猴编号及实验次第	性别	年龄	体重(公斤)	黄腐酸钠注射液量(毫克)	股动脉平均压(毫米汞柱)		心率(每分钟)		P~Q间期标准导程(秒)		QRS波标准导程(秒)		S—T段标准导程(秒)		呼吸频率(每分钟)	
					注药前	后	注药前	后	注药前	后	注药前	后	注药前	后	注药前	后
第一次一号四川	♂	15	13.5	13.5	126	118	193	150	0.08	0.09	0.035	0.04	0.06	0.08	28	25
第一次二号四川	♂	13	10.0	10.0	120	100	206	187	0.077	0.08	0.03	0.035	0.05	0.06	35	32
第一次三号广西	♂	7	7.5	7.5	110	102	214	193	0.075	0.08	0.035	0.035	0.055	0.06	38	35
第一次四号广西	♂	3	5.0	5.0	113	105	250	220	0.07	0.075	0.03	0.04	0.045	0.05	49	45
平均值(X+SX)			117±3.6	106±4	215±12.2	187±14.4	215±14.4	193±14.4	0.0755	0.0812	0.0325	0.0375	0.0525	0.0625	37.5	34.2
(P<0.05) (t值0.05(3)=3.666) (t值0.05(3)=3.182<5.173)																
第二次一号四川	同	同	同	29.0	130	125	190	171	0.08	0.08	0.035	0.037	0.06	0.075	30	29
第二次二号四川				-20.0	123	120	213	190	0.075	0.08	0.04	0.04	0.057	0.06	37	36
第二次三号广西				15.0	115	107	215	185	0.077	0.08	0.035	0.035	0.06	0.055	38	38
第二次四号广西	上	上	上	10.0	116	110	224	203	0.07	0.075	0.04	0.04	0.05	0.05	45	45
平均值(X+SX)				121±3.48	116±4.21	120±7.23	187±8.65	171±8.65	0.0755	0.0787	0.0375	0.038	0.057	0.06	37.5	37
(P<0.05) (t值=0.055无意义) (s值=0.05(3)=3.185<3.341)																
第三次一号四川	同	同	同	40.0	128	140	188	239	0.08	0.075	0.04	0.035	0.075	0.07	29	30
第三次二号四川				30.0	113	116	207	238	0.078	0.071	0.035	0.04	0.05	0.045	36	41
第三次三号广西				23.0	116	135	209	229	0.078	0.073	0.04	0.035	0.05	0.04	37	39
第三次四号广西	上	上	上	15.0	511	132	216	236	0.065	0.06	0.035	0.03	0.04	0.035	45	47
平均值(X+SX)				118±1.63	131±5.18	120±5.9	205±5.9	235±2.25	0.075	0.069	0.0375	0.035	0.054	0.048	37	39
(P<0.05) (t值0.05(3)=3.183<3.573) (t值0.05(3)=3.182<4.137)																

下接第11页

主要参考资料

1、余幕贞,石家康:猕猴心电图的分析,生理学报27:2,189—198,1964。

2、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。

3、北京医学院:1982年全国腐植酸医药应用科研协作会议资料汇编,1982。

4、Goldman,M,J:Principle of Clinical Electrocardiography, Lange California,1973。

5、West,J.B:Respiratory physiology the essentials,p.1 172,Williams and Wilkins Baltimore,1974。

(来源:山西职工医学院院刊,1987:10-12)

新疆黄腐酸钠抗炎作用研究

姚发业 贺苏红 米克热木 余佳琳 聂文魁 吕巡贤

(新疆八一农学院兽医系)

腐植酸用于治疗急性和慢性炎症,国内外均有报道。近十年来,我国广东、云南等省用它治疗人急性胃肠炎、坏死性肠炎和慢性支气管炎,总有效率分别达88.7%, 80%和80.7%,局部应用治疗阴道炎、宫颈炎疗效也十分显著。当前国内腐植酸的临床应用范围逐渐缩小,对其药理作用的研究正在逐步深入。腐植酸由于来源和提取方法不同,有效功能基团的种类和含量不同,其生物活性和药理作用未必相同。新疆产的黄腐酸钠是否有消炎作用,未见报道。本试验所用黄腐酸钠,由吐鲁番地区鄯善化工厂生产,经中国科学院化学所测定,含碳50.7%,氢3.15%,氮1.59%,硫0.58%,灰分0.78%;各种功能团含量,羧基为10.7毫克/克,醌基为1.4毫克/克,总酸性为10.7毫克/克,总羟基为1.83毫克/克,自由基为 1.7×10^{15} 自旋/克。

一、体外抑菌试验

供试菌种是我系微生物教研组选出的标准敏感菌株——金黄色葡萄球菌、普通大肠杆菌、枯草杆菌、牛布氏杆菌、马流产沙门

氏杆菌、鸡副伤寒杆菌、灵杆菌及驼杆菌。将它们分别接种于肉汤培养基,置37℃温箱培养24小时,然后用1毫升吸管分别吸出0.2毫升放入肉汤琼脂平皿,用玻棒涂匀,每种菌接种1个平皿,每个平皿分4个区;另分别把直径0.6厘米的灭菌滤纸浸入1.0%, 1.5%, 2.0%和2.5%黄腐酸钠溶液,取出后分别放入平皿的4个区内(每个平皿都放),盖上皿盖,置37℃温箱培养24, 36, 48和72小时,观察菌落生长情况。结果表明,4种浓度的黄腐酸钠对上述8种菌株均无抑制作用。

二、体内消炎试验

1. 黄腐酸钠抗炎作用 取成年健康大鼠40只,随机分为4组,每组10只(雌雄各半),第一组为生理盐水空白对照组,第二组为1.5%黄腐酸钠生理盐水组,第三组为2.0%黄腐酸钠生理盐水组,第四组为0.2%氢化可的松标准对照组。各组均为腹腔注射给药,剂量为每百克体重1毫升。给药后30分钟,又对各组每只大鼠在左右后足掌心向

踝关节注射10%蛋清生理盐水0.2毫升(使局部发生炎症),注射前和注射后每30分钟均按Buttle法测量踝关节容积(注射蛋清生理盐水前后踝关节的容积差即为关节炎肿胀程度)。最后,将各组测量结果进行比较,做显著性测定及方差分析。结果表明,1.5%,2.0%黄腐酸钠生理盐水组及0.2%氢化可的松标准对照组与生理盐水空白对照组之间消炎作用差异极显著,1.5%黄腐酸钠组与0.2%氢化可的松组差异显著,2.0%黄腐酸钠组与0.2%氢化可的松组差异不显著。这说明,2.0%黄腐酸钠的消炎作用与0.2%氢化可的松相同。(表1)

表1 各组大鼠注射10%蛋清后致炎作用

组别	踝关节容积			标准误	t值
	注射前	注射后	极差		
生理盐水空白对照	0.684	0.806	0.122	0.0215	5.677**
1.5%黄腐酸钠	0.734	0.890	0.156	0.0277	5.584**
2.0%黄腐酸钠	0.719	0.829	0.108	0.0240	4.495**
0.2%氢化可的松	0.695	0.805	0.110	0.0182	6.793**

注: $f_{0.05(10)} = 1.812$, $f_{0.01(10)} = 2.764$

表2 黄腐酸钠不同浓度对小白鼠消炎作用的影响

组别		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
生理盐水对照	前	0.69	0.66	0.58	0.62	0.76	0.64	0.73	0.75	0.64	0.77
	后	0.94	0.93	0.91	0.88	0.95	0.97	1.04	0.98	1.02	1.13
1.5%黄腐酸钠	前	0.95	0.86	0.67	0.86	0.80	0.76	0.66	0.48	0.66	0.64
	后	1.21	1.04	0.88	0.99	0.85	0.92	0.73	0.72	0.79	0.77
2.0%黄腐酸钠	前	0.61	0.80	0.71	0.66	0.68	0.74	0.70	0.74	0.78	0.77
	后	0.65	0.82	0.82	0.69	0.83	0.78	0.85	0.80	0.85	0.96

液,注射前及注射后1,2,3,4小时均自耳缘静脉采血做涂片,每只兔每次做3张,用快速染色液染色镜检,分类计数白细胞,做双因素重复方差分析。结果表明,黄腐酸钠可使家兔嗜中性白细胞增多,淋巴细胞减少,这在给药后4小时最为明显(表3)。嗜中性白细胞的主要功能为吞噬微生物与异物,它在急性炎症过程中明显增多,黄腐酸钠既然可使嗜中性白细胞增多,就具有抗炎作用。

注射肾上腺皮质激素可加速B淋巴细胞的破坏,使血液中B淋巴细胞明显减少,而

2. 黄腐酸钠对炎症小鼠白细胞的影响

取成年健康小鼠30只,随机分为3组,每组10只(雌雄各半),第一组为对照组,肌注生理盐水,第二组和第三组分别肌注1.5%和2.0%黄腐酸钠生理盐水溶液,剂量均为每10克体重0.1毫升。给药前用游标卡尺分别测量小鼠右耳中央厚度,给药20分钟后在其上滴二甲苯两滴以引起局部炎症,再分别于120和150分钟后测量其厚度。致炎前后均定时对小白鼠采血,计算白细胞总数,用方差分析检验黄腐酸钠的消炎作用是否显著,发炎时白细胞增多是否显著。结果表明,1.5%和2.0%的黄腐酸钠对局部炎症确有明显抗炎作用,而且差异十分显著,白细胞总数虽比对照组多,但无显著意义。(表2)为了进一步弄清黄腐酸钠对炎症的影响,我们又进行了白细胞分类。

3. 黄腐酸钠对家兔白细胞分类的影响

取成年健康家兔8只,分为2组,每组4只,分别肌注1.5%和2.0%灭菌黄腐酸钠溶

表3 黄腐酸钠不同浓度对家兔分类白细胞的影响

组别	注射时间(小时)	嗜中性白细胞	淋巴细胞	嗜碱性白细胞	单核细胞	嗜酸性白细胞
1.5%黄腐酸钠	注射前	21.00	50.00	9.75	12.50	6.75
	1	33.25	40.75	7.25	8.50	10.00
	2	40.75	27.50	11.00	6.00	15.00
	3	4.75	33.50	7.75	6.50	10.50
	4	45.25	24.25	9.25	4.75	15.75
2.0%黄腐酸钠	注射前	31.5	45.50	5.50	9.75	8.00
	1	32.0	37.75	6.00	12.25	10.50
	2	44.0	28.25	8.00	7.50	12.25
	3	47.5	25.00	7.75	6.50	13.75
	4	51.5	27.00	7.00	6.00	8.75

动物摘除肾上腺后可见淋巴细胞明显增多,

(下转第41页)

(上接第39页)

因此有人认为肾上腺皮质激素对血液中的淋巴细胞有调节作用。体外抑菌试验表明,黄腐酸钠无抑菌作用,体内试验表明它确有显著的抗炎作用。这除与嗜中性白细胞增多有关外,似与活化肾上腺皮质功能有关。本试验表明,1.0%和1.5%的黄腐酸钠与0.2%氢化可的松具有同样的抗炎作用。新疆腐植酸资源丰富,提取简便,毒性小,建议在临床上推广。

(来源:新疆农业科学,1987,1:38-39+41)

广东廉江黄腐酸对大鼠胃酸分泌的影响

邢莲影*

(湛江医学院药理教研室)

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用廉江泥炭土以离子交换树脂法提取的产品。ip 10mg/kg黄腐酸使结扎幽门大鼠的胃液量、游离酸浓度和总酸浓度分别抑制46%,81%,52%。ip 甲氰咪胍(cimetidine)50mg/kg使上述指标分别抑制32%,78%,47%。说明黄腐酸对胃液和胃酸分泌有显著的抑制作用。

* 现在中山医科大学临床药理教研室,广州 510026

(来源:中国药理学与毒理学杂志,1987,1:122)