

口服FA治疗胃肠道炎症、溃疡、出血病人 289例疗效观察

朱新生 刘志发 郭秀芳

(海军总医院)

1976年底,从河南省巩县等引进了腐植酸制剂2种,2%的腐植酸钠溶液(一日3次,一次10—30ml)和0.25%黄腐酸钠针剂(一日2次,每次20ml静脉滴注)。为了对病人负责,制剂室用两种不同种属的动物(白兔、小鼠)各四组,每组十只做了安全试验和半致死量;FA对实验动物血液指标的影响;死亡动物胃肠肝肾的病理切片;存活动物停药两周后的病理切片。在我们自身试用的基础上,于1977年4月初同时把两种不同的制剂用于临床,到1980年发现,两种制剂同是用于胃肠病人,给药途径不同,且药剂量不同确产生了类似的治疗效果(2%腐植酸钠溶液37例总有效率62.2%;0.25%黄腐酸钠针剂17例总有效率82.4%)。我们观察此病例的目的是:(1)探讨不同浓度的药物产生类似的临床效果的原因究竟是给药途径造成的或是药品本身造成的。(2)探讨FA针剂改为口服的依据。(3)为进一步探讨腐植酸钠溶液中是否含有无效或药效相反的成分,为能否进一步提取分离、精制出安全有效的FA提供临床依据。

一、一般资料

本文中的289例全部使用针剂标准黄腐酸钠改为口服,而用量、用法改为0.25%黄腐酸钠,一日3次,每次10—15ml。临床选择

的病人全部是住院病人,胃及十二指肠溃疡或伴有出血的病人,其中男性251名,女性38名。年龄18—29岁89例,30—39岁49例,40—49岁65例,50—59岁55例,60岁以上31例。职务:解放军干部占49%,战士30%,其他21%;病程4小时—40年,其中1年以下的57例,1—10年154例,11—40年的78例。临床诊断以胃镜查出溃疡面作为胃及十二指肠溃疡的客观指标253例,同时伴有血象高的病人(白血球8000以上),则诊断为伴有炎症18例。伴有消化道出血的病人以查大便潜血阳性为客观指标17例。用药天数,大部分病人为一个疗程,个别病例一周后即可痊愈出院,最长的用药3个疗程。

二、观察方法

全部病人在治疗前,都要详细询问病人的症状、病史,尤其要查明其用药史,选择的病人除其中6例为急性发作,要求及时用上黄腐酸钠治疗外,均选用多次应用其它消化道炎症溃疡、出血治疗药无效或反复发作者。选择其中既未用过雷尼替丁,也未应用过黄腐酸钠者各100名,按规定剂量口服给药,做疗效对照观察。雷尼替丁的用量为每天服2次,每次150mg,0.25%黄腐酸钠溶液的用量为每天3次,每次10ml,每二周查一次胃镜,一个月为一个疗程,统计的结

果,二者疗效无明显差异。

三、治疗结果分组

临床治疗结果分为四组:治愈、显效、有效和无效。治愈包括:查胃镜无溃疡面,白细胞正常,大便潜血阴性,自觉症状消失。显效包括:查胃镜溃疡面基本痊愈,白细胞降到10000以下,无大便潜血,自觉症状基本消失,有效包括溃疡面大部分痊愈,大便无潜血,病人胃部不适的症状明显减轻,无效病例指药物对上述几项指标均无明显疗效,临床多采用手术处理。按上述几项指标进行临床结果评价,治愈45例占16%;显效113例占39%;有效105例占36%;总有效率为91%;无效26例占9%。

四、疗效分析讨论

上述结果证明:黄腐酸钠针剂在不改变剂量和药品标准的情况下改变用药途径,口服黄腐酸钠针剂不仅是有效的,而且总有效率还有所提高。同时,也消除了腐植酸钠溶液引起的多种不良反应:口干、恶心、呕吐、大便秘结、头晕等现象。

兼于口服黄腐酸钠疗效比针剂注射和腐植酸钠溶液高,没有发生任何不良反应(其中一次发生不良反应是因为降低pH值引起的,应除外),建议临床不要再用腐植酸钠溶液,除了危重病人外,一般也不用注射剂治疗消化道炎症、溃疡、出血。

本品是大分子聚合物,也是络合能非常强的络合物,同时,它还具有很大的缓冲能力,这些特殊的分子结构和物理化学性质也带来了特殊的药理活性,例如:当FA用于胃肠道疾病时,它可以吸附胃肠粘膜表面的附着物,而正是这些附着物常常是影响胃肠吸收并使胃溃疡等病灶扩散的物质。FA

吸收这些附着物后变成更大的分子而不再被吸收,只能随着食物的消化被排出体外。这有利于改善吸收和加速溃疡面的愈合。但是,对于健康的胃肠系统,可以部分的吸收FA进入血液进一步发挥作用。FA的络合作用稳定了胃肠的相对pH值,这些性质对于发挥FA的生理活性都非常有利(参见《中国药学会年会交流资料》),而分子量本来就比较大的腐植酸不仅更难吸收,还有可能堵塞消化道吸收膜孔,影响小分子FA吸收进入血液。病理切片已看到上述情况。

五、结论

不同剂量的药物之所以产生类似临床效果,是由于它们含有基本等量的小分子黄腐酸钠,而大分子的腐植酸不仅本身吸收差,还影响小分子的吸收,这可能是注射剂疗效高、作用快的根本原因。

临床289例结果证明,把0.25%黄腐酸钠注射剂不改标准直接口服仍然收到了高效的结果,而且没有一例发生口干、便秘、头晕、恶心、呕吐等不良反应,说明此种方法是可行的。

不同的给药途径,对于临床效果有两个方面的影响,一个是小分子FA不能直接注射,而小分子可直接由注射改为口服,说明小分子不仅疗效好,用途也广泛,吸收进入血液比例大;另一个影响是FA注射进入血液后,通过循环直接作用于消化道的机率是有限的,不如直接由胃肠粘膜进入血液更为有利。

病例及切片的有关资料至少说明了FA分子量越小,吸收越好,疗效也就越高;分子量越大,越难于吸收,疗效也越差,直到分子量1万以上的任何化合物都不能被直接从胃肠粘膜吸收进入血液。

(来源:腐植酸,1990,3:37-38)

腐植酸药用分析及食品资源开发设想

张秀芬

(基础部)

摘 要

作者对国内外腐植酸类物质的医药用研究情况进行综合分析后认为,腐植酸类物质是一种具有广泛生理活性的物质,是一种对人体有益的多功能调节剂。在前人药用研究的启发下,在对腐植酸作饮料添加剂研究的基础上,作者预测该物质将成为强化、保健、医疗等特殊食品的新资源,并提出它在食品和饮料方面应用的前途和设想。

关键词 腐植酸;生理活性;添加剂;免疫

腐植酸作为现代化学研究的对象已有100多年,作为医药用研究,国外始于50年代,国内始于70年代。国内外大量研究资料表明,腐植酸可以改善微血管循环,改善组织的缺血缺氧,增加心肌营养性血流量,增强心肌兴奋作用,对肾上皮质有活化作用,对环磷酸腺苷有调节作用,对胃酸的分泌有抑制作用,能促进细胞生长发育繁殖,增强核糖核酸、脱氧核酸及蛋白质的合成,能减少许多迷乱的染色体;具有使机体生命恢复的功能。该物质有抗炎、消炎、止血、止痛、止痒、杀菌、收敛、去腐生新、促进伤口愈合等作用,还可治疗胃病、气管炎、高血压、风湿病、皮肤病、妇科病、肿瘤等多种疾病^{〔1〕}。综上所述,该物质不仅是治疗多种疾病的良药,而且是天然的保健剂,多种生理功能的调节剂。在分离提纯腐植酸及用腐植酸作饮料添加剂研究的基础上,根据食品卫生部门的有关规定^{〔2〕},笔者认为腐植酸类物质作为特殊食品(饮料)的新资源,有可能被开发利用。

1 腐植酸类物质医药用概况

1.1 国内概况

1.1.1 有止血活血作用

北京同仁医院把急性胃出血以及十二指肠出血患者 262 例分为两组,两组患者最低血红素及失血程度相似,有可比性,分别用腐植酸钠和云南白药为主的中药止血粉治疗.治疗结果表明:两种药物的止血效果不相上下.解放军 196 医院,给家兔连续用腐植酸 5 天后,血小板数量由 27.4 万上升到 44 万,停药 40 天后,仍高于给药前水平.在活血方面,北京同仁医院试用腐植酸治疗高血压患者发现,甲皱循环的血流速加快,试验动物心肌血流量增快,显示腐植酸可能有活血化瘀的作用.

1.1.2 可提高机体的免疫功能及耐疲劳程度

腐植酸在一定程度上可调整并促进体液免疫功能和细胞免疫功能趋于正常式提高.河南医学院、河南省医学科学研究所,用黄腐植酸对 35 例肺心病患者进行了治疗,用药 50 天后,发现 E 玫瑰花、活性玫瑰花及 PHA 皮试均有不同程度升高,且差异显著,显示黄腐植酸能提高细胞免疫功能.江西医学院、中国医学科学院、中国科学院肿瘤研究所,都做了不同瘤株的抑癌率试验,发现一般在 30% 以上,有的高达 50%—60%.

包头医专、解放军 196 医院及湛江医学院,分别在常压下给小鼠用腐植酸后,置于密闭容器内,均有延长动物生存时间的作用,一般比对照组平均延长 9.5 min^[1].

1.1.3 可改善微循环

北京同仁医院把 90 例高血压患者随机分成 3 组,1 组为黄腐植酸钾组 33 例,2 组为黄腐植酸钾加西药组 20 例,3 组为中西药组 37 例,服药 4 个月后,微循环复查结果见表 1.

表1 微循环复查结果 %

	1 组	2 组	3 组
治疗有效率	81.8	75.0	67.0
畸形数有效率	87.9	55.0	48.0
流速有效率	69.7	60.0	62.2

结果表明,黄腐植酸钾可以改善组织的缺血缺氧,改善甲皱循环,具有增快血流速的作用^[3].

1.1.4 可调节内分泌及胃肠功能

腐植酸对肾上腺皮质有活化作用,能抑制透明质酸酶的活性.湛江医学院及解放军 196 医院,先用鸡蛋清引起大鼠的实验性关节炎,用腐植酸钠后,均有明显的抗炎作用.此外,还可以促进分泌雌激素,使尿中 17-酮类排出量增加.

萍乡市人民医院对 30 例慢性胃病(慢性浅表性胃炎 14 例、胃溃疡病 8 例、十二指肠球部溃疡 8 例, 均有 2 年以上病史), 用新生素片(萍乡制药厂出品) 每次 6 片(相当于腐植酸钠 1.2g) 治疗, 每月为一个疗程, 治疗结果满意, 慢性浅表性胃炎总有效率 100%, 十二指肠球部溃疡总有效率 100%, 胃溃疡总有效率 87.5%, 30 人服用该药均未发生副作用, 显示腐植酸钠对胃功能有调节作用〔4〕。

1.2 国外概况

国外腐植酸类物质主要用于治疗胃病、风湿病、妇科病, 特点是单方较少复方较多。联邦德国用腐植酸、水杨酸等配成的 Salhumin 凝胶治疗风湿、神经痛、静脉炎等效果良好〔5、6〕; 日本和联邦德国用腐植酸铋治疗胃肠疾病, 用腐植酸钙制剂治疗胃酸过多; 由于腐植酸在体内可刺激雌激素分泌〔7〕, 所以德国民间用于治疗妇科病〔8〕; 硝基腐植酸制成的浴剂可治疗疹性皮肤病。

1.2.1 腐植酸有消炎及抗病毒作用

动物实验证明, 腐植酸的消炎作用与抑制透明质酸酶活性有关, 透明质是动物细胞间质的主要成分, 起“粘合剂”作用, 透明质酸酶可水解透明质酸, 使细胞粘度下降, 通透性增强〔9〕。

用泥炭膏可防止猪的口蹄疫, 有人认为泥炭中的腐植酸能使病毒蛋白质变性, 而且有抗毒作用〔10〕。

1.2.2 对内分泌及酶的作用

腐植酸对肾上腺皮质有活化作用, 能促进糖皮质激素和盐皮质激素的分泌, 用腐植酸—水杨酸多次浴疗后, 尿中排出的皮质固醇类增加 50%—100%〔11〕, 肾上腺皮质束状带细胞核大于正常〔12〕; 腐植酸可降低动物血中酸性粒细胞的水平〔13〕; 肾上腺皮质的活化作用也与治疗许多炎症有关; 腐植酸有刺激甲状腺的作用〔14〕, 能促进甲状腺功能正常。甲状腺功能与调节氧化磷酸化过程有关, 腐植酸能使已糖激酶的活性升高, 从而可促进葡萄糖在体内的吸收和利用, 注射腐植酸能使血清总蛋白及 γ 球蛋白发生变化, 显示腐植酸能影响蛋白质的合成〔15〕。另外, 它对 ATP 酶有一定的影响, ATP 酶可产生多方面的生理效应。

1.2.3 对肿瘤及煤粉尘致病的影响

给患肿瘤的大鼠口服腐植酸 (40mg/d), 5 d 后肿瘤细胞减少, 腐植酸有抗煤粉尘的作用, 让大鼠 9 个月内暴露于煤粉尘之中, 同时口服腐植酸, 可以防止肺的形态发生改变, 使吞噬细胞作用增强, 使大鼠吞噬煤粉尘的能力增加 1 倍, 但不能防止淋巴结肿大。另外铅与腐植酸可生成腐植酸铅, 不被肠道吸收。

1.2.4 腐植酸的体内分布

让大鼠随意喝含 C^{14} 标记的腐植酸水, 3 d 后分布情况如下, 粪便: 62%, 尿: 14%, 呼出 CO_2 : 11%, 肝: 6%, 肺: 5%, 心脏: 1%, 肾: 1%〔16〕, 说明腐植酸在体内被吸收后, 主要分布在消化道、肝和肺, 吸收后在体内的分解和代谢是很快的。

2 药用腐植酸的毒性和副作用

广东、云南、山西和北京等省市都对药用腐植酸进行了毒性实验,对小鼠(LD_{50})静注 11.4mg/kg,灌胃 187g/kg,腹腔注射 1313.17mg/kg。北京第二医学院、广东湛江医学院还进行了亚急性和慢性毒性实验,在常用量范围内,肝肾等内脏组织均未发现有病理性损害,有害元素和放射性物质未超过国家规定标准。河南医学院对巩县黄腐植酸钠作了致敏、致畸和对染色体影响的动物实验,结果表明,腐植酸钠无致敏反应,无致畸作用,对小鼠骨髓染色体无明显影响。山西医学院研究了腐植酸对遗传物质的影响,通过“微核试验”,用黄腐植酸对小鼠尾静注,剂量 8 ml/kg (浓度为 3%),未引起小鼠骨髓嗜多染红细胞微核率增高,表明腐植酸对小鼠骨髓细胞染色体或纺锤体细胞器可能不具有毒性,实验结果与临床表明,长期大量应用腐植酸药物的患者均未发现毒性和副作用。

3 食用黄腐植酸的研究

腐植酸是结构复杂的有机化合物,按一般理化性质可分为三种,黄腐植酸,黑腐植酸、棕腐植酸。黄腐植酸的分子量较小,含活性基团较多,生理活性较好,又鉴于腐植酸的上述药用价值,本文对从风化煤和泥炭中提取黄腐植酸及用黄腐植酸配制饮料进行了研究。

3.1 提取黄腐植酸原料的选择

提取黄腐植酸的原料可以是风化煤、泥炭、总腐植酸钠。无论是哪种原料都必须富含黄腐植酸(10%以上),否则因含量过低无法提取。本文对七台河、鹤岗、鹤立、萍乡地区的风化煤中的黄腐植酸,及五常县、德都县、尚志县地区泥炭中的黄腐植酸进行了分离分析,结果表明,五常县泥炭富含黄腐植酸(11.22%),该地区的泥炭可作为提取黄腐植酸的泥炭资源。除此而外,还需对原料中微量元素的种类和含量进行分析。微量元素是人和动物维持生命不可缺少的物质,缺少微量元素不能正常发育,但超过一定量会引起中毒或死亡。因此,应选用微量元素的含量及种类适宜(特别是Pb、Hg、As)的泥炭为提取黄腐植酸的原料。

3.2 黄腐植酸的提取及配制饮料的研究

泥炭经碱(1%NaOH)溶,提取腐植酸钠,然后酸析可获得黄腐植酸。根据原料中的灰分及微量元素的种类、含量及对黄腐植酸纯度的要求,可采取不同的净化方法,获得纯净的黄腐植酸。把一定量的黄腐植酸添加在饮料中,饮料的味道颜色基本不变,但防腐作用、调节人体生理功能的作用已妙在其中了。另外还进行了制备腐植酸茶的实验,把茶叶浸在黄腐植酸溶液中,然后在低温下烘干。用沸水冲茶饮用,该茶仍保持原有茶香,饮用时无不适感觉,在以上实验的基础上产生了腐植酸能否既药用,又能作为

特殊食品用的设想。

4 腐植酸饮料食品资源开发的设想

综上所述,腐植酸类物质是一种具有广泛生理活性的物质,它对肾上皮质有活化作用,对内分泌有调节作用,对蛋白质的合成及酶的活性物有影响,能提高机体的免疫功能,对机体生理功能有调节作用。目前只发挥了它的医药作用,而尚未发挥它的防病作用,若能在饮料食品方面开发利用,不仅能改善人们膳食结构,而且有利于机体的健康。笔者认为腐植酸类物质可作为天然食品资源开发利用,设想如下。

4.1 用腐植酸类物质作饮料添加剂

4.1.1 配制保健饮料

“运动员保健饮料”,根据运动员活动量大、体力消耗快、排汗多、急需迅速补充等特点,研制运动员饮料配方。在此配方中再加入一定量的黄腐植酸配成的饮料即“运动员保健饮料”,运动员饮用后可强身健体,消除疲劳,步履轻松,防止扭伤等。

“普通保健饮料”:在一般的饮料中加入一定量的黄腐植酸可制成“普通保健饮料”,老年人饮用可调节生理功能,重整根基,再生活力,延年益寿。轻微患有消化系统、呼吸系统疾病的人经常饮用,可使病痛减轻或自愈,健康人饮用可增加免疫力,更加健壮。

4.1.2 配制疗效饮料

“抗尘饮料”:根据腐植酸有抗煤粉尘的特殊功能,在饮料的配方中加入腐植酸物质,可配成“抗尘饮料”,在粉尘环境中工作的人饮用后可增强吞噬细胞的作用,消除或减少粉尘对呼吸道及肺部的危害,若能经常饮用,可减少在该环境中的肺心病患者。

“抗铅饮料”:由于铅与腐植酸可生成不被肠道吸收的腐植酸铅,因而可在适当的饮料配方中加入一定量的腐植酸,制成“抗铅饮料”。在铅污染环境中工作的人饮用后,可防止铅中毒,铅中毒的人饮用后可使中毒减轻,若该种饮料能够问世,可使铅中毒的患者大大减少。

4.1.3 制备腐植酸茶

将适量的黄腐植酸与茶叶,经特殊的工艺处理,可制成腐植酸茶,携带方便,随时饮用,茶味不减,提神健身。

4.2 用黄腐植酸作食品添加剂

黄腐植酸在高温下易改性,所以只能作熟食品的添加剂(该添加剂也是防腐剂)^[17],食用前它具有防腐保鲜作用,食用后,在体内成为一种具有广泛生理活性的物质,可调节人体的生理功能,发挥营养食品强化剂的作用。

4.2.1 熏烤兽肉外用剂的添加剂

用黄腐植酸、食品色素及其它物质配成液体，涂刷在熏烤兽肉的表面即可，这种涂刷剂使制品即保持原有的油润、光泽，又可使其成为有利健康的强化食品。

4.2.2 水果保鲜剂的添加剂

在水果保鲜剂中加入适量的黄腐植酸，可制成新型保鲜剂，若不慎入食，有益而无害。

5 结 论

1) 腐植酸是具有广泛生理活性的有机化合物是能促进细胞生长繁殖、组织再生，加速微循环，增强细胞免疫力的多功能调节剂；

2) 人及动物较长时间内服外用（剂量范围内）腐植酸，对重要脏器无毒无副作用，也无不良影响；

3) 食用腐植酸必须净化处理，达到卫生标准；

4) 预测腐植酸将来在制备特殊食品中被应用，有可能成为特殊食品的天然资源，被开发利用，并列入食品营养强化剂的行列；

5) 本文用腐植酸作饮料添加剂及食品添加剂的设想是初步的，尚不完善，但所设想的饮料与食品，可改善人们的膳食结构，增强机体的免疫力，提高健康水平，食用腐植酸的研究是很有前途的。

参 考 文 献

- 1 秦万德.江西腐植酸, 1981; (2): 1—3
- 2 黑龙江省卫生防疫站.食品卫生法规与工作规范(一), 1987
- 3 袁中元等.江西腐植酸, 1981; (2): 15—17
- 4 易安民.江西腐植酸, 1981; (2): 17—19
- 5 H Salz. Med Mschr. 1974; 28 (2): 548—550
- 6 Jo Wischmann. Med Mschr. 1960; (14): 316
- 7 H Hasemann. Dtsch Med Wschr. 1953; (78): 687—690
- 8 E Hiller. Dtsch Med Wschr. 1953; (78): 691—693
- 9 E Hiller. Dtsch Med Wschr. 1957; (79): 500—503
- 10 A Kuko Wka. Dtsch Gesundheitswes. 1960; (15): 125—127
- 11 E Hiller. Arznei-Forsch. 1953; (3): 83—86

-
- 12 B Reichert. *Arznei-Forsch.* 1965; (15) : 457—458
 - 13 E Langner. *Aryneim-Forsch.* 1963; (13) : 329—333
 - 14 A Re. Gulaierotti R *Dtsch Med.* 1964; (15) : 838
 - 15 JK Sibul. *Sth International Congress of Biochemistry Moscow.* 1961; 455
 - 16 SA Visser. *Acta Biol Med Ger,* 1973; (31) : 569—581
 - 17 朱之培. *江西腐植酸*, 1981; (2) : 4

Analyses of Humic Acid in Medical Use and Exploitation of Food Resources

Zhang Xiufen

Abstract

In this paper, comprehensive analyses are carried out on the researches of humic acids in medical use both abroad and home, and we hold that humic acid is a substance having extensive physiological activities, capable of activating suprarenal cortex, adjusting incretion and affecting both the protein synthesis inside the animal body and the activity of enzymes. In the light of earlier studies of the medical uses of humic acids, and on the basis of the study of humic acids as additives for beverages, this article predicts that this substance will become a new resource for special foods, and proposes some new ideas on its application in food stuff (beverage) .

Key Words humic acid; physiological activity; additive; immunity

(来源: 哈尔滨科学技术大学学报, 1990, 3: 290-296)

腐殖酸对大白鼠骨组织影响的研究

杨春林 李 虎 王子健 彭 安 曾述之

(中国科学院生态环境中心)

(北京海淀医院)

摘要 长时间给大白鼠注射黄腐酸(FA),发现骨头的颜色及自由基信号与注射的剂量成正相关。荧光光谱、紫外光谱及凝胶色谱对高剂量组(HD)和对照组(CK)的骨组织提取物的研究结果表明黄腐酸可沉积于大白鼠骨组织中。

天然水中大分子有机物主要是腐殖酸的黄腐酸组分(FA),它被认为是大骨节病的致病因子之一,已测定出病区饮水中自由基的浓度高于非病区^[1]。利用³H同位素标记的黄腐酸进行动物实验,发现在动物的骨组织中有同位素³H的积累,但是对FA在骨组织中积累的形式还不清楚。腐殖酸是一个结构复杂组成不确定的大分子化合物的混和

物,有一个很特征的长寿命半醌自由基,它反映了腐殖酸的含酚式和醌式结构的聚芳环结构,并且在体内可以引发自由基的产生^[2]。

本文利用 ESR 谱仪研究了注射不同剂量的 FA 于大白鼠的骨组织,并用荧光光谱、紫外光谱及凝胶色谱对高剂量组(HD)和对照组(CK)骨组织提取物进行了研究,发现黄腐酸可以沉积于骨组织,最后对这一沉

积的病理意义进行了讨论。

一、实 验

1. 大白鼠的饲养情况

北京风化煤黄腐酸钠^[1]于蒸馏水中溶解,用稀 NaOH 溶液调 pH 至 7.4,加适量 NaCl 使接近等渗,高压灭菌后供注射用。大白鼠(昆明种)体重为 150—180g,共八组,每组 10—11 只。雌雄各半,饲养观察一周,雌雄大白鼠各取一组做对照。每日腹腔注射生理盐水 0.4ml,雌雄大白鼠各分三个实验组,分别用小剂量黄腐酸钠 5mg/kg,中剂量黄腐酸钠 50mg/kg 作肌肉注射,大剂量黄腐酸钠 150mg/kg 腹腔注射,连续 130 日。实验结束后将各组动物断头处死。取骨组织保存于福尔马林中。

2. ESR 谱的测定

将骨组织从福尔马林中取出,拭干,装入一无信号的聚乙烯塑料管内,用 ESR-300 型 (Bruker 公司)谱仪分别对高、中、低剂量及对照组大白鼠骨头进行测定。

测定条件为: 功率 (PW): 10mW; 扫宽 (SW): 50G; 时间常数 (Tc): 40.96Msec; 中心磁场强度 (CF): 3474G (FA 组为 3480G),增益 (RG): 2×10^5 (FA 组为 6.3×10^5)。

3. 骨组织中腐殖酸的提取

将肌肉剥净的骨头在红外灯下烤干,研成粉末,加 2ml 3mol/l HCl 溶解,离心。沉淀部分用 0.1mol/l NaOH 溶解,再离心,取上清液。将两次的清液混和,以 0.1 mol/l NaOH 调节,使溶液中 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 沉淀,黄色的物质也随之共沉淀,离心。沉淀再用 1 mol/l HCl 调节至 pH 等于 4.5,加 0.3ml 0.1mol/l EDTA,得提取液。

4. 提取液及 FA 的紫外、荧光光谱测定

将高剂量组 (HD),对照组 (CK) 的提取液和由注射大白鼠用固体腐殖酸配成的溶液在波长 190—400nm 范围内,用 UV-

3000 分光光度计测定其紫外吸收。用 RF-520 测其荧光发射谱和激发谱。

5. 凝胶过滤色谱 GPC

利用 Waters 公司的 Model-210 高效液相色谱仪及日本岛津公司的 RF-535 型荧光检测器测定 HD, CK 和 FA 的 GPC 谱。

二、结果和讨论

对大鼠进行长时间腹腔注射腐殖酸,它们骨头的颜色随剂量的增大而变深,其变化如图 1 所示。



图 1 腐殖酸对大鼠骨代谢影响

C.K. 腹腔注射 0.4ml 0.9% NaCl 溶液/kg 大鼠/日
L.D. 腹腔注射 0.4ml 5mg/l 腐殖酸*/kg 大鼠/日
M.D. 腹腔注射 0.4ml 50mg/l 腐殖酸/kg 大鼠/日
H.D. 腹腔注射 0.4ml 150mg/l 腐殖酸/kg 大鼠/日

* 腐殖酸溶于 0.9%NaCl 溶液。

从图中可看出,骨头的颜色随着注射剂量的增大而加深,即由白色变为黄棕色。FA 是黄棕色,因此我们设想,FA 可能在骨头中沉积。为了证实这一设想,我们做了如下几个实验:

1. 各骨组织的 ESR 谱及实验用 FA 的

ESR 谱的比较

结果见图 2。

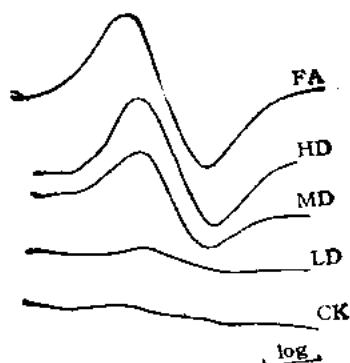


图2 各组骨组织和 FA 的 ESR 谱

FA: 实验用固体腐殖酸 HD: 高剂量组, MD: 中剂量组; LD: 低剂量组; CK: 对照组。

从图中能看出, 在同一测定条件下骨组织中 ESR 信号随着注射剂量的增大而增强。g 因子值(2.0042)和实验中固体 FA 的 g 值(2.0039)相近, 都是半醌自由基的信号。这种差别可能是 FA 在代谢过程中其内部半醌自由基周围的分子基团的结构变化所致。这些变化可能包括解毒过程中的羟化作用和腐殖酸大分子某些部分的解离。FA 的半醌自由基是稳定的, 它是腐殖酸聚芳核结构的一个特征表现, 也体现了这一聚芳核结构中醌式、酚式结构的存在。半醌自由基在较小分子内的寿命比较短, 常温下难以检出。本实验从骨组织剥离到 ESR 谱测定经过了近一年的时间, 它的 ESR 信号仍能被检出, 可以初步确定腐殖酸在骨组织中的沉积形式仍是大分子。

2. 紫外光谱和荧光光谱

紫外光谱和荧光光谱因在一定程度上反映了 FA 的分子结构而广泛地用于 FA 的表征。为了进一步证实骨组织中腐殖酸的存在, 我们对各组的骨组织提取液及实验用的 FA 的荧光光谱和紫外光谱进行了研究。结果见图 3、图 4。

图 3(a) 是 FA 和 HD 提取液的激发

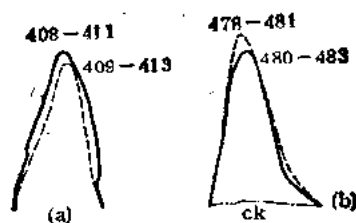


图3 荧光光谱比较

——高剂量组提取液, ----对照组提取液
——腐殖酸溶液

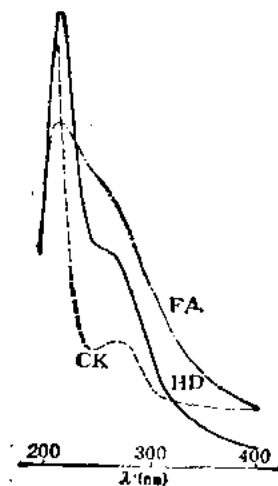


图4 紫外光谱比较

——高剂量组, ----对照组,骨组织提取液与腐殖酸溶液

谱, 图 3(b) 是相应的发射谱。可以观察到 HD 组的提取物与 FA 溶液中含有一结构相同的物质, 而 CK 组没有。另据报道, 激发波长在 410nm 左右, 发射波长在 470nm 左右的荧光光谱图是 FA 的特征。从图 4 的紫外光谱图可知, 对照组的紫外光谱是典型的蛋白吸收, 而 HD 的紫外图可以看成是其它两图的迭加。

为了排除因胶原蛋白的交联或蛋白质在紫外光的照射下而发生紫外荧光的可能性(因蛋白中含有酪氨酸和色氨酸的缘故), 我们用凝胶色谱法研究了它们的荧光吸收。

3. 凝胶色谱的研究

在 λ_{ex} 280nm, λ_{em} 313nm 的条件下,

(此波长分别是蛋白的激发波长和发射波长)通过荧光检测器做了对照组和 HD 组提取物的荧光吸收,并和 $\lambda_{\text{EX}}410\text{nm}$, $\lambda_{\text{EM}}470\text{nm}$ 的荧光谱做了比较,如图 5。

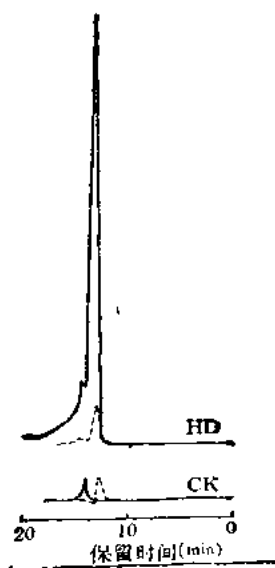


图 5 HD 组、CK 组骨组织提取物的凝胶色谱图

—— $\lambda_{\text{EX}}410\text{nm}$, $\lambda_{\text{EM}}470\text{nm}$
 $\lambda_{\text{EX}}280\text{nm}$, $\lambda_{\text{EM}}313\text{nm}$

从图中可以看出,在所有测定条件相同的情况下,当 $\lambda_{\text{EX}}280\text{nm}$, $\lambda_{\text{EM}}313\text{nm}$,它们荧光谱的形状是一致的,峰的强度也基本相同;而当改变激发波长和发射波长时($\lambda_{\text{EX}}410\text{nm}$, $\lambda_{\text{EM}}470\text{nm}$),其谱的形状及强度相差甚远。另外从保留时间来看,HD 组高峰旁的小峰对应于 CK 组的吸收峰,这就排除了因胶原蛋白的交联或蛋白质的紫外吸收导致 HD 组和 CK 组差异的可能性。另外还可以看出,此处 HD 组的荧光峰可能是 FA 与 CK 组荧光峰的迭加。为了更好地说明之,我们用同样的方法在 $\lambda_{\text{EX}}410\text{nm}$, $\lambda_{\text{EM}}470\text{nm}$ 的条件下分别做了 FA 组,HD 组及 CK 组的荧光吸收,见图 6。

根据保留时间的不同,可以认为图 6 中 HD 组的峰是 FA 与 CK 组的迭加。峰 1

与 FA 的荧光峰对应,峰 2 与 CK 组峰对应(此峰可能是骨组织中蛋白的荧光峰。)从而证明了 HD 组含有腐殖酸(FA)这一事实。

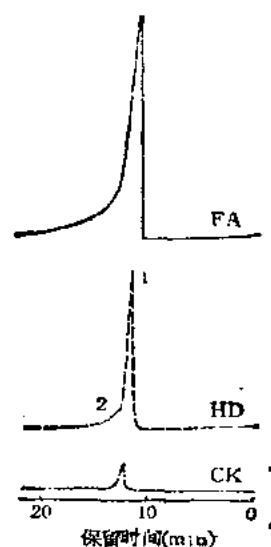
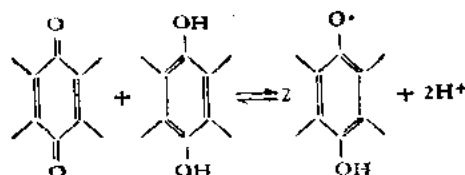


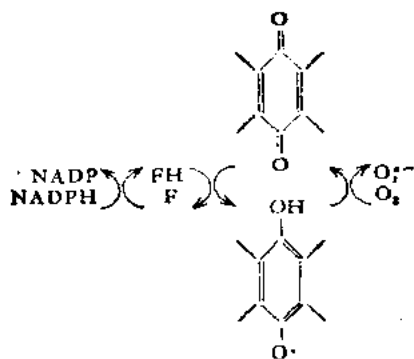
图 6 λ_{EX} 为 410nm 和 λ_{EM} 为 470nm 条件下的凝胶色谱图

.....HD 组,-----CK 组,——FA

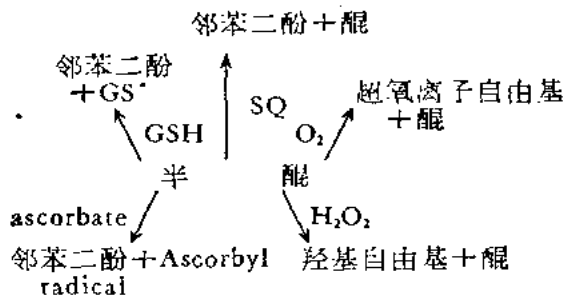
从以上的实验数据可以断定,用腐殖酸长时间注射大白鼠可以使之沉积于大鼠的骨组织中。这一结果对饮水中有机物致大骨节病的病因学说有重要意义。已有文献报道,醌式化合物是腐殖酸中毒性最强的化合物^[4],而我们所测到的自由基是由腐殖酸中的醌式、酚式化合物在分子中或分子之间建立以下平衡而形成的^[5]



形成的半醌自由基偶联于 NADPH 和 O_2 的反应可以形成活性氧^[6],活性氧可以损伤软骨细胞和基质中的胶原大分子^[7]



半醌自由基在生物体内产生活性氧的途径^[8]为



因此富集于骨组织的 FA 大分子因其含有活性基团而对大骨节病具有病理学意义。

腐殖酸在体液 ($\text{pH} = 7.2-7.4$) 内,其

阴离子基团主要是羟基和处于羟基同环的羟基及多羟苯环的羟基,因此有可能与 Ca^{2+} 络合而随之一起在骨组织参与了矿化过程而发生积累。已有文献报道,腐殖酸和 Ca^{2+} 的络合能力与羟基含量成正比^[9]。可以认为腐殖酸中的羟基、羧基的空间构型对于它与 Ca^{2+} 的络合作用起一定的影响。关于这一积累的机制还有待于进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 彭安,杨春林等,环境化学,7(5)1(1988).
- [2] Kalyanaraman, B., Felix, C. G. and Sealy R. C., *Environ. Health Perspectives* 64, 185(1985).
- [3] 曾述之等,江西腐殖酸,(4),49(1982).
- [4] 白乃彬,环境化学,(6)5(1987).
- [5] Choudhry, G. G., *Toxicological and Environmental Chemistry* 4: 261-295 (1981).
- [6] Boveris, A., Cadenas, E. and Chance, B., *Fed. Proc.* 40(2), 195 (1981).
- [7] Peng An, Yang Chunlin, xxv International Conference on Coordination Chemistry, pp. 658 Nanjing (1988).
- [8] Curran, S. F. et al., *FEBS Lett.* 176: 155-160 (1984).
- [9] Shirya, R., Kumada, K., *Soil Sci. and Plant Nutr.* 22(3): 345-349 (1976).

(收稿日期: 1989年8月21日)

(来源: 环境科学, 1990, 3: 11-15+95)

黄腐酸钠(FA)的生产试制及临床应用

朱 新 生

(海军总医院)

1. 本品的名称来源于外文名Humic acid即黄腐酸钠盐(它的其它名字还有黄腐酸钠, 免疫胃乐, 免疫胃宁, 富敏灵; 外文名还包括FA, HuA, HgA等)。本品的原矿物名叫乌金石, 在《本草纲目》中的药用名叫乌金散, 实属含有腐植酸(Humic acid)的风化煤。传统用药的产地是各不相同的, 各地的质量也有所差别。最近十几年来国内黄腐酸的主要产地包括北京、湛江、昆明、吐鲁番、廉江、巩县、泉州、敦化、茂名、萍乡等地。药用的部位主要从中提取, 分离黄腐植酸并制成钠盐。选题目的主要是因为黄腐酸钠的多种制剂作为非标准制剂已从1977年4月份用于临床, 其中包括静脉注射剂, 肌肉注射剂, 口服制剂和外用制剂。仅口服制剂一项有统计的病例早超过300例, 用于上消化道疾病(包括炎症、溃疡、出血)全愈率占82%, 显效率91%, 同时还治好了消化道的其它多种疾病如肠炎, 肠功能紊乱以及内外痔等。但这部分病例未做数理统计。它的安全有效性是我们选题的根本目的和依据, 处方的来源是综合了河南省洛阳地区的用药情况, 按照药物的理化性质和临床要求做了一系列的实验和研究之后逐步改进为此处方, 在本处方中除了黄腐酸钠作为主药以外, 加入香精适量作为调味剂。分别加氯化钠或者白糖是为用于不同的病人, 例如, 带有糖尿病的病人不宜用含糖制剂, 而带有肾炎的病人不宜多用氯化钠制剂。本品之所以分装后灭菌是因为本品对各种生物(含

人, 其它动物, 植物, 微生物)都具有明显的免疫功能调节作用, 它在体外非常容易长霉(调节微生物的免疫功能), 而在体内有明显的抗菌消炎活性(对人体免疫功能的调节), 增加灭菌一步延长了口服制剂的存放时间和安全的可靠性。

2. 口服药的处方和制备工艺如下: 黄腐酸钠2克, 香精适量, 氯化钠8克或白糖80克, 蒸馏水配制成1000ml。具体步骤是: 将黄腐酸钠溶液稀释成0.2%之后, 加入调味剂白糖或香精, 调pH为8.5过滤分装灭菌即可。

黄腐酸钠的质量标准: (1)本品为棕黄色无定型固体; (2)分子量范围: 172~1200之间; 杂原子含量较少的产品含C量应接近于61.2%; 灰分测定应小于28%; (3)本品属高分子聚合物, 在其水溶液中不应有明显的游离氨基酸反应; (4)游离黄腐酸的母体显弱酸性($H^+ = 1.5 \times 10^{-4}$)但其化学本质属于主体客体络合物; (5)本品常用浓度为0.2%黄腐酸钠, 取水溶液5ml加草酸铵试剂不得混浊或沉淀; (6)取0.2%的黄腐酸钠溶液5ml加络黑T试剂少许不得有 Mg^{++} 的紫红色反应; (7)本品重金属和砷盐的检查均应符合药典规定(即重金属含量小于十万分之一, 砷含量小于百万分之一); (8)本品在安全实验中, 给两种不同种属的动物(小鼠和白兔)各四组, 每组均为十只, 按人体1ml/kg计分别做空白, 50倍量, 100倍量, 150倍量给药(含静脉

制剂和口服制剂)均不含有毒性及其它不良反应;(9)本品的注射剂应符合药典中有关规定,不得有热源反应。(10)本品已被找出其红外光谱的标准图谱,任何产地任何工艺提取的黄腐酸盐的主要特征峰必须与标准图谱基本一致或接近才能被确认为是黄腐酸盐,否则应认为是假品。

3.黄腐酸及其盐类的物理化学性质:黄腐酸来源于腐植质,称其为酸并非按其羧基的数目,而是按照现代质子理论,在反应平衡状态下所能提供的游离氢离子浓度 $(1.5 \times 10)^{-4}$ 。当然这里指的是平均氢离子浓度。聚合程度大小影响其酸性的强弱,聚合度越高其酸性越弱。其聚合度可大到10000甚至150000以上,即黑腐植酸,人体不吸收,但对于其它生物(动物、植物、微生物)仍然有着广泛的应用。分子量在2000~10000之间的腐植酸为棕腐植酸,人体只能有限地吸收,疗效较差,但按传统的办法比黄腐植酸含量大易于生产,还包括通过解聚过程提取的再生腐植酸,在饲料、化肥、林业、经济作物、工业、环境保护等领域应用非常广泛。临床应用的主要是黄腐植酸,分子量小(172~1200)易于吸收,治疗效果比较明显。事实上,FA的母体(单峰FA)的分子量一般在1000以下,由于其自然界易于和氨基酸等化合物直接结合生成衍生物而加大FA的分子量,对疗效也有一些影响,各种不同的衍生物其光谱和疗效均产生一定的差异。这是不同产地的FA的根本区别所在。而免疫调节功能最强的化合物是单峰FA,也可以有目的地生产不同的衍生物治疗不同疾病。例如,单峰FA的多氨基酸聚合物对肿瘤放疗,化疗过程中白血球的维持具有更好效果。其多杂环、多杂原子衍生物对某些疾病具有较好的生理活性(如在消化道)但同时具有增强口干、便秘,甚至昏睡

的不良反应。

FA类化合物溶于水和稀乙醇,难溶于亲脂性有机溶剂,其化学本质属于主体-客体类(host-guests),具有 —O—C=C— 的环型结构,即它是一类结合能力非常强的络合物。这就带来了它所特有的物理化学性质:属大分子聚合物,其化学结构中具有王冠醚类的特点,由于其有大的表面积而具有较强的吸湿性,它被用于胃肠道疾病时,可直接吸附胃肠粘膜表面的附着物,而这些附着物常常是影响吸收并使胃肠溃疡等病灶扩散的物质。FA吸附这些附着物之后变成更大的分子而不再被吸收进入体内,而是随大便排出体外,有利于改善胃肠吸收和使溃疡面迅速愈合。健康的胃肠系统可以吸收FA进入血液而进一步发挥治疗作用。

4.FA的化学、物理研究资料及文献资料:

(1)测定的各种化学表征项目包括:灰分含量,元素组成,总酸性基团,总羧基,总羰基,自由基,凝聚极限,红外吸收光谱,紫外吸收光谱,质谱,核磁和荧光光谱。

(2)精制的步骤:离心去杂质,在不同pH下取样,在红外灯下70°C烘干,用密度为0.84的丙酮水溶液提取,离心、烘干。

(3)样品用KBr压片后在5DX型红外光谱仪上测定分别在3400(—OH)2927 cm^{-1} 1859 cm^{-1} (CH),1704 cm^{-1} (C=O),1699 cm^{-1} (C=C),1401 cm^{-1} (CH),1245 cm^{-1} ,1089 cm^{-1} (C=O)处出现特征吸收峰。

(4)我们所用的原料巩县FA所含功能团的表征数据:灰分<1%,总羧基1.53,总羰基6.10,含氧总量38.1~38.35%,氮、硫等杂原子的含量变化似无规律可寻,象似随机因素。

(5)国内各地FA的灰分及元素分析:

产地	灰分	C	H	O	N	S	%
廉江	0.63	62.66	5.07	27.58	1.21	1.36	98.51
泉州	0.31	59.84	5.29	29.11	1.82	0.97	97.34
致化	0.0	61.00	5.92	27.14	2.43	0.54	97.03
茂名	0.45	60.40	4.25	25.05	2.64	2.02	94.81
昭通	0.82	58.51	4.21	29.90	1.84	1.30	96.63
平台州	0.47	60.93	2.92	31.01	1.50	0.36	97.19
北京	0.76	66.09	2.37	26.00	1.70	0.57	97.93
萍乡	0.75	66.92	2.94	292.70	1.59	0.49	102.39
孝义	0.39	66.45	3.00	24.33	1.58	0.85	96.80
吐鲁番	0.53	61.93	2.59	32.15	0.94	0.32	98.46
巩县	1.02	55.23	2.32	38.35	0.75	2.15	99.82
湛江	0.78	50.70	3.15	42.68	1.59	0.58	99.48
昆明	2.83	42.28	3.84	41.77	2.95	1.84	95.51

(6) FA在各种有机溶剂中的溶解度:

水100% 丙醇73% 乙酸乙酯1.3%
 甲醇60.2% 苯甲醇59.5% 乙酸甲酯8.1%
 乙二醇100% 丙酮15.8% 四氢呋喃46.2%

除上述数据外,FA还易溶于二甲亚砜,二甲基甲酰胺,乙酰胺,四氢吡啶及乙醇,单甲醚。随着溶剂形式氢键能力的增加溶解度增大。丙酮的提取物含氧量高于四氢呋喃提取物,说明其中可能含有较多的羰基,因而有较强的脂肪族性质。

(7) FA在碱性条件下加热会吸氧,分子量会下降,其紫外和可见光的吸收峰都随之下降,而阳离子交换能力则随之上升。

5.人工制品与天然提取物的理化性质对比实验方法及数据:

人工制品与天然提取物的最重要区别有两点,一是其波谱分析的特征比天然物的波谱特征更加清晰明显精细,且每次可以重复,主要特征峰与天然物一致。区别主要表现在指纹区,天然物中由于来源不同而含各种不同的杂质,因此其光谱特征也各有区别,但主要特征峰也基本一致。指纹区的波峰由于是多种聚合物的混合而变得钝化不清,失去了实际分析价值。但在不同成品中

有目的地加入一些化合物生成FA的衍生物之后,可以产生类似天然物的光谱图。第二点区别是为人工制成品含杂原子及杂环量低(小于0.5%),可以随意加入不同的化合物产生含多种杂原子,多种杂环的类似于某一个地区的天然FA(杂原子含量达1~2%)。

6.本品的主要药理作用:

(1)本品是一种非特异性免疫功能调节剂,免疫功能是人体和其它生物都有的自身防御、保护并维持其生命存在的完整系统。免疫系统(Immunisystem)是由免疫活性细胞(Immunologically competent cell)和免疫分子组成的,免疫细胞包括淋巴上皮细胞的胞腺,法氏囊(bursa of fabricius)及骨髓,淋巴结,脾脏,吞噬细胞等,而免疫分子包括免疫细胞和免疫分子的作用主要是通过如下几种方式进行的:
 1.促进免疫细胞间的相互作用和调节,首先是促进T细胞和B细胞间的相互作用。T细胞和B细胞在抗体形成中都发挥着重要的辅助作用,其次是促进T细胞间的相互作用。
 2.FA具有明显的类似肾上腺皮质激素的作用。但是并不具有激素类的化学结构,这一点与甘草酸的作用特别相似,需要特别指出

这一点是因为它是生产保健饮料，尤其是运动员饮料的最理想原料，既能提高运动时间的耐力和竞技水平，又可加快消除运动后的疲劳，恢复体力，同时在体内不含有任何禁用药物。3. FA在体内具有良好的药物载体作用，可以对多种氨基酸和蛋白质之间有一种可逆性的结合和游离过程，这个过程起到了把免疫分子从增殖组织到抗原抗体反应最敏感的组织。从而使得免疫细胞和免疫分子之间的紧密配合，相辅相成或互相制约，形成一种平衡稳定状态，从而达到机体内环境的恒定性。4. FA进入血液后可以改变抗原分子的构型和电荷，延长抗原的储存和释放时间而增强免疫功能。5. FA在体内可以激活多种免疫活性细胞，加速免疫细胞的成熟与增殖，从而影响免疫功能。6. FA在体内对免疫系统的环磷酸腺苷（CAMP）及环磷酸鸟苷（CGMP）的含量产生影响从而影响某些酶的活力，同时FA能够改变 Na^+ 、 K^+ ，及 Cl^- 等阴阳离子在淋巴细胞膜上的转运速度进一步影响到神经系统、内分泌系统和免疫系统之间的相互关系和整体的生理机能。

（2）本品是大分子聚合物，也是个络合能力非常强的络合物，同时它还具有很大的缓冲能力。这些特殊的分子结构和物理化学性质也带来了特殊的药理作用，例如当FA用于胃肠道疾病时它可以吸附胃肠粘膜表面的附着物，而正是这些附着物常常影响胃肠的吸收并使胃肠溃疡等病灶扩散的物质，FA吸收这些附着物后变成更大的分子而不再被吸收，只能随着食物的消化被排出体外，有利于改善吸收和加速溃疡面的愈合，但是在健康的胃肠系统，可以部分吸收FA进入血液进一步发挥作用。FA的络合作用稳定了各种金属离子的相对平衡，FA的缓冲作用稳定了胃肠的相对pH值，这些性质对于充分发挥FA的生理活性都非常有利。

（3）FA是免疫功能调节剂，在许多方面随着剂量的改变而具有类似于人参皂甙的双向生理活性，即对一般人来说，低剂量时表现为免疫功能的增强作用，超剂量时表现为免疫功能抑制，具体到某个病人取决于准确地诊断和给药剂量。按照传统的中医药理论，FA具有热补的性质，一般特别适合于虚寒病患者而对于实热病患者应采取谨慎态度。实验证明：FA是人体内存在的物质，FA缺乏或过剩都将产生疾病。故FA在体内的平衡和稳定是其临床治疗疾病的重要目标之一。

7. 本品的主要适应症

（1）用于消化道炎症：溃疡、出血是我们临床观察病例最多的病症。78～86年间，在七家医疗单位共观察482例（剂量为每日三次，20mg/次，口服）治愈401例，治愈率为83%，显效率93%，多半是些上消化道病人，溃疡以胃镜为客观指标，出血以查大便的结果为客观指标。

（2）用于各种肿瘤病人：各种肿瘤病人免疫指标全面大幅度下降，常常可以大剂量用FA多达400～500mg并不产生免疫抑制而是将明显改善各种症状，包括能吃饭，能睡觉，增加活力，更加重要的客观指标是对于放射治疗和药物治疗中的病人的白血球下降有确定的控制作用，可以使白血球已降到2500～4000的病人在不中断治疗的情况下恢复到4000以上的正常值范围。另一个客观指标是FA对晚期病人有确定的止痛效果，在临床上可以作为吗啡，杜冷丁的代用品但并不含有吗啡类化合物的结构，长期应用也不会产生依赖性，停药后也不会产生戒断症状。

（3）用FA的止血作用：包括外伤性出血，拔牙出血，及消化道出血等很多出血病患者有止血作用，止血作用强度在140例对照病例中FA与云南白药的作用相等均为

95%。

(4) FA的收敛,消肿,去腐生肌作用:外用治疗皮肤病,烧伤化脓感染,阴道炎,盆腔炎等都具有一定疗效。

(5)临床正在观察并取得一定疗效的适应症还有糖尿病(Ⅱ型)甲状腺机能亢进,乙肝(澳抗阳性),婴儿腹泻,运动员饮料等。还有人试用于呆小症患者取得疗效。

8.本品的用量与用法:对消化道病人建议一日口服三次,每次10~15ml,一个月为一个疗程。对肿瘤病人建议一日口服三次,每次20~30ml,一个月为一个疗程,癌症晚期的病人可适当加大剂量每天不要超过500mg(250ml)为宜。外用止血的病人最好用粉剂或浓缩液(每ml含0.8mg)涂擦,治疗各种皮肤病也可以用浓缩剂涂擦,用合剂外用也有一定疗效。

9.本品的毒副作用:FA对于确诊的病人使用被推荐的剂量将是一种药理活性广,

安全范围大的药物,在2~3个疗程内不会发生任何不良反应,甚至按准确的诊断给予适当剂量,有的病人不间断用药8年也没有发生不良反应。但如果诊断和剂量的误差,比如,正常人长期给予肿瘤病人的剂量将有可能发生如下不良反应。口干,嗜睡,大便秘结,如果无限制的误服大量FA,最后将死于震发性痉挛。

10.FA的禁忌症:这里说的禁忌症是相对的,如果用于提高免疫力。有实热症状的病人应禁用或慎用FA,以免产生免疫抑制,但对于减肥为主的病人将不把暂时的免疫抑制当回事,也可开禁作为一种治疗作用。

11.注意事项:由于本品来源天然,药在储存期间可能产生悬浮物或聚沉物,将不会影响疗效,摇匀口服即可。

12.本品有多种规格包装,除灭菌口服液存放期暂定一年外,其它制剂暂定半年,可以常温保存,冷藏可延长有效期三个月。

(来源:腐植酸,1990,4:46-50)

大骨节病区粮和腐植酸的过氧化损伤效应及微量元素硒、锌的作用的实验观察

辽宁省基础医学研究所 王维哲 由胜志 王晓颖 董 瑶

提 要 应用大骨节病区粮和腐植酸喂养大鼠6周;动物血液和各组织的GSH-Px活力显著降低,但对SOD活力没有大的影响;腓肠肌的GSH-Px活力明显低于心肌和肝脏,其活力降低也最为显著;饮水中加0.2ppm硒能显著升高血液和各组织GSH-Px活力,而2.5ppm锌对SOD、GSH-Px活力和LPO量都无大的影响。说明病区粮、腐植酸引起的动物过氧化损伤效应中,主要是GSH-Px活力降低所致,与SOD的关系不大。

关键词 大骨节病 腐植酸 超氧化物歧化酶 谷胱甘肽过氧化物酶 脂质过氧化物

大骨节病(Kaschin-Beck Disease, KBD)的病因研究已近百年,尚无定论。学说虽多,但都认为病因在病区粮和/或饮水中。本文应用动物实验观察了大骨节病区粮和腐植酸水的病理效应与过氧化损伤的关系。

1 材料与方法

1.1 实验粮和腐植酸的制备 按甘肃省天水病区居民食粮构成将小麦、玉米(4:1)混合,外加芝麻2%、氯化钠1%制成块料。腐植酸按国际规定方法从饮水旁土壤中提取,选用富里酸(Fulvic acid, FA)配成100ppm饮水。以辽宁省北镇县地理近似的非病区作对照,用同样方法制备块料和腐植酸水,供实验用。

1.2 实验方法和检测 将生后5周Wistar种大白鼠60只(雌、雄各半),分成6个观察组进行饲养:(1)非病区组。饲北镇粮、北镇FA水;(2)病区组。饲天水粮、天水FA水;(3)病区粮组。饲天水粮、北镇FA水;(4)

病区水组。饲北镇粮、天水FA水;(5)加硒组。在病区组动物的饮水中加入0.2ppm硒(Na_2SeO_3);(6)加锌组。将2.5ppm锌加入病区组动物饮水中。6个组幼鼠经6周饲养,从大鼠尾部采血,并断颈处死取心肌、肝和腓肠肌,检测超氧化物歧化酶(SOD,邻苯三酚自氧化法),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px, Hateman 直接测定法)活力和脂质过氧化物(LPO, TBA荧光法)量,并进行比较。

酶活力用U/ml血或g湿重组织表示;过氧化物量用 $\mu\text{mol/ml}$ 血或g湿重组织表示。以t检测统计组间差异显著性。

2 实验结果

2.1 病区粮、FA水对血液SOD、GSH-Px活力和LPO量的影响 血液GSH-Px活力降低十分显著,主要由病区粮引起。而SOD活力和LPO量没有明显改变(表1)。

表1 病区粮、FA水对血液抗氧化酶活力和过氧化物量的影响

组 别	SOD活力		GSH-Px活力		LPO量	
	M $\pm$ SD	P	M $\pm$ SD	P	M $\pm$ SD	P
非病区组	234.9 $\pm$ 58.4		26.35 $\pm$ 3.76		2.06 $\pm$ 0.31	
病区组	256.1 $\pm$ 29.7	>0.05	19.57 $\pm$ 2.31	<0.01	2.11 $\pm$ 0.35	>0.05
病区粮组	263.4 $\pm$ 54.0	>0.05	21.90 $\pm$ 1.69	<0.01	2.36 $\pm$ 0.55	>0.05
病区水组	229.4 $\pm$ 54.4	>0.05	24.44 $\pm$ 3.77	>0.05	2.34 $\pm$ 0.71	>0.05

注: P值示与非病区组比较的统计结果

2.2 病区粮、FA水对各组织SOD、GSH-Px活力和LPO量的影响 改变与血液相似。各组织的GSH-Px活力都有显著降低,

肝减少近70%,腓肠肌约45%,主要由病区粮引起,SOD活力和LPO量没有明显改变(表2)。

表2 病区粮,FA水对各组织抗氧化酶活力和过氧化物量的影响

组织与组别	SOD活力		GSH-Px活力		LPO量	
	M±SD	P	M±SD	P	M±SD	P
心肌	非病区组	321.5±46.8	837.8±157.7		972.0±145.6	
	病区组	333.8±46.4	727.6±200.6	<0.05	853.3±221.1	>0.05
	病区粮组	317.2±43.4	735.2±201.7	<0.05	747.7±242.7	>0.05
	病区水组	332.6±58.6	812.3±141.8	>0.05	943.6±344.9	>0.05
肝	非病区组	1029.1±285.1	605.1±285.1		1737.6±584.2	
	病区组	1198.8±338.1	167.3±121.2	<0.01	2081.8±1229.5	>0.05
	病区粮组	1103.7±220.8	196.6±138.3	<0.01	2132.3±1116.3	>0.05
	病区水组	1194.8±203.0	600.3±254.0	>0.05	1517.3±399.4	>0.05
腓肠肌	非病区组	147.1±39.9	113.2±49.8		866.2±274.6	
	病区组	132.8±38.7	64.3±23.0	<0.01	783.3±259.6	>0.05
	病区粮组	151.0±35.9	75.2±37.8	<0.01	867.5±291.0	>0.05
	病区水组	138.1±36.1	100.8±20.3	>0.05	778.3±236.8	>0.05

2.3 硒和锌对病区粮、FA水生物效应的影响 加硒组动物的血液和组织GSH-Px活力显著升高,尤以肝、腓肠肌改变最为明显,酶

活力值显著超过非病区组。加锌组只有腓肠肌GSH-Px活力升高显著,而硒、锌对SOD活力和LPO量都没有明显影响(表3)。

表3 微量元素硒、锌对病区粮、FA水生物效应的影响

组织与组别	SOD活力		GSH-Px活力		LPO量	
	M±SD	P	M±SD	P	M±SD	P
血液	病区组	256.1±29.7	19.58±2.31		2.11±0.35	
	加硒组	298.7±75.5	33.28±3.12	<0.001	2.71±0.96	>0.05
	加锌组	237.0±42.0	19.79±2.47	>0.05	2.04±0.99	>0.05
心肌	病区组	333.8±46.4	727.6±200.6		853.3±221.1	
	加硒组	312.4±46.6	1058.4±180.6	<0.001	903.1±264.3	>0.05
	加锌组	352.3±43.0	844.7±226.3	>0.05	896.1±211.4	>0.05
肝	病区组	1198.8±338.1	167.3±121.2		2081.8±1229.5	
	加硒组	1087.1±209.7	1045.9±221.7	<0.001	2243.4±1306.8	>0.05
	加锌组	1042.7±273.7	165.7±94.5	>0.05	2104.4±745.9	>0.05
腓肠肌	病区组	132.8±38.7	64.3±23.0		783.3±259.6	
	加硒组	147.8±37.0	243.5±83.0	<0.001	687.3±222.4	>0.05
	加锌组	141.4±51.8	95.3±28.4	<0.05	959.6±465.8	>0.05

注: P值示与病区组比较的统计结果

2.4 病区粮、FA水对血液成分的影响 病区组白血球总数和分数都无明显改变,但能显著减少血液中血红蛋白量,从12.4±0.6g/dl降至10.2±0.8g/dl(P<0.001)。元素硒呈现刺激白血球总数增加效应(P<0.05),而元素锌对血液成分没有任何影响。

3 讨论

3.1 病区粮、FA水的致病机理 SOD(含Cu、Zn或Mn)和GSH-Px(含Se)同属哺乳动

物(包括人)组织细胞内的主要抗氧化酶类,在拮抗自由基引起的过氧化损伤过程中起到重要作用。但两者的作用机理不同,SOD是至今知道的唯一清除超氧化物阴离子基(O₂⁻)的酶类,而GSH-Px的主要功能是分解脂质过氧化物和H₂O₂^(1,2)。病区粮、FA水使大鼠血液和各检测组织的GSH-Px活力显著降低,而不改变SOD活力(在以后的实验中,虽曾见有SOD活力升高,但从未发生过SOD活力降低)。

因此,可以认为它们的主要致病机理,不是由于SOD清除自由基能力低下,而是由于GSH-Px活力降低,分解过氧化物功能不足所致的过氧化损伤。

3.2 关于致病原因的物质问题 腐植酸是天然的有机质降解产物,广泛存在于土壤内,可渗透到饮水内对机体产生影响。粮食感染霉菌(或其它微生物)引起变质可产生与腐植酸相似的降解产物和有毒物质^(3,4)。在大骨节病地区,不仅腐植酸污染饮水普遍严重(量多),且实验证明了病区腐植酸损伤软骨细胞和降低GSH-Px活力都明显大于非病区腐植酸(结构不同)⁽⁵⁾。杨氏证明病区粮食中挥发性盐基氮含量与大骨节病病情间有着不可忽视的正相关关系⁽⁶⁾。我们用从甘肃省天水病区粮中分离的优势菌交链孢霉的培养物,1:50混合于对照粮中喂养大鼠6周末引起明显的损伤效应,表明微生物本身不是主要的致病因素。基于上述,我们认为存在于病区水中(腐植酸)和粮中(微生物感染使其变质)的有机质降解产物可能是大骨节病的主要原因物质。它们的作用与所含的有氧功能团结构密切相关⁽⁶⁾。我们最近看到,将腐植酸中的主要有氧功能团“-OH”封闭后,其致病效应明显消失,更加令人确信有机质降解产物中功能团结构是致病的主要因素判断。

3.3 低硒在大骨节病发生中的作用 在我国,大骨节病多见于低硒地区。大骨节病发病与低硒的密切关系也一再得到证实。但多数学者认为它不是致大骨节病的原因物质,而是发病的重要条件因素⁽⁷⁾。这和我们研究结果的分析讨论⁽⁸⁾是一致的。硒是作为GSH-Px活力的组成成分起作用,低硒环境将为病区水、粮中有机质降解产物的致病作用创造有利条件;反之,适量补硒使它在生体内维持正常生理需要水平会有助于大骨节病的预防和治疗。

以上研究结果表明:大骨节病是由病区水、粮中的异常有机质降解产物所引起的,以软骨化骨过程代谢障碍为主的缓慢病理过程。主要病理机制可能是它们结构中的有氧功能团

(尤其是-OH)所致的过氧化损伤。低硒是重要的(不是唯一的)条件因素。一切影响化骨代谢过程和抗氧化能力的因素都将不同程度地影响大骨节病的发生发展。

参 考 文 献

1. Lavelle F, et al. Biological protection by superoxide dismutase. BBR(commun) 1973; 55 (2):360.
2. Leibovits BE and Siegel BV. Aspects of free radical reactions in biological systems. Aging. J Geront. 1978; 35(1):45.
3. 彭安. 大骨节病三种病因学说间的关系初探. 中国地方病防治杂志 1988; 2(3):151.
4. Seits LM. Alternaria metabolites. See: Betina B. Mycotoxins production, isolation, separation and purification. Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam; 1984:443.
5. 王维哲,等. 水中有机物致大骨节病的实验研究. 环境科学 1987; 8(5):27. 1989; 10(1):16.
6. 杨建伯,等. 病区粮食中挥发性盐基氮含量与大骨节病病情间的相关程度. 永寿大骨节病科学考察文集. 北京:人民卫生出版社,1984:43.
7. 杨光圻. 论硒和我国地方病研究工作的进展. 中国地方病学杂志 1985; 4(专集):4.
8. 王维哲. 大骨节病的有机物病因及其作用机理. 中国环境科学 1989; 9(3):191.

Experimental Study on Peroxidation Damage of Grain and Humic Acid and Se, Zn, Effects in KBD Wang Weizhe, et al., Institute of Basic Medicine of Liaoning Province

We examined the antioxidant enzyme activities, SOD and GSH-Px, and LPO amount of rats fed grain and 100ppm FA water in KBD area. The results showed that The GSH-Px activities in blood and tissues were significantly decreased, but less affected to SOD activity. The decrease degree of muscle GSH-Px activity was much larger than those of heart or liver. The GSH-Px activities would increase 0.2ppm Se in the drinking water. But 2.5ppm Zn had no effect to this result. This findings suggests that the tissue peroxidation damages by grain and humic substance in KBD are mainly due to decrease of GSH-Px rather than SOD, and the Se element is possess of protective capacity against this damage in KBD.

Key word Kaschin-Beck disease(KBD) Humic acid Glutathione peroxidase(GSH-Px) Superoxide dismutase(SOD)

(来源:中国公共卫生学报,1990,5:297-299)

高效暗疮面膜治疗53例痤疮的观察报告

(广东省皮肤病防治研究所)

高效暗疮面膜是由广东省佛山市化工产品技术开发公司研制的。该面膜含有抗炎、止痒作用的腐植酸类物质和黄岑、黄柏等中药成份。我所于1990年7月—8月间用来治疗寻常痤疮53例,取得较好的效果,现报告如下:

一、临床病例资料

1.病例来源:本报告53例,均为我所随意选择经确诊的寻常痤疮患者。

2.性别:男性18例,女性35例;

3.年龄:13—40岁;

4.病期:1周—8年。

以上病例均经其它治疗方法治疗过。

二、治疗及观察方法

每个病例选定后,即在门诊将高效暗疮面膜交给患者,并约定时间来复诊,进行观

察和记录治疗结果。

用法:患者先用温水清洁皮疹,再将面膜均匀涂于皮疹上,20分钟后,揭去已凝固的面膜,每周使用2—3次。应用面膜期间不使用其它外用药物,部分较重病例加服维生素B₆及四环素。

三、疗效判断标准

以黑头粉刺、丘疹、脓疱、色素沉着四项为判断疗效基本要素。

有效:以上其中一项或一项以上症状改善;

显效:以上一项或一项以上症状明显改善;

痊愈:原有症状基本消退;

无效:用药后症状未改变;

附表

高效暗疮面膜治疗痤疮结果

治疗次数	效 果			
	有 效	显 效	痊 愈	小 计
1—6次	34	9	6	49
7—9次	1	1		2
10次以上	0	1	1	2
合 计	35 (66.1%)	11 (20.7%)	7 (13.2%)	53 (100%)

四、治疗期与结果

对53例寻常痤疮患者治疗观察结果是:有效35例,占66.1%;显效11例,占20.7%;痊愈7例13.2%;总有效率为100%。

五、评价

53例痤疮患者应用佛山市化工产品技术

开发公司研制的高效暗疮面膜治疗,经一个多月的临床观察有效率达100%,未发现过敏刺激副作用,对皮疹较少的病例见效快,因此,该面膜对寻常痤疮患者的治疗是有效手段之一。

(来源:腐植酸, 1991, 1: 52)

黄腐酸钠(FA)溶液治疗HBsAg阴转20例小结

王而川 张补珍

(中国人民解放军第316医院)

自1988年7月开始,我院采用海军总医院生产的黄腐酸钠溶液(简称FA)原料(批准文号豫卫药准字(87)88037)治疗HBsAg阳性患者,资料完整者20例,观察时间为3个月,部分为半年。与1987年我院采用302医院研制的人a干扰素MA注射液治疗HBsAg阳性或兼乙型肝炎患者20例作对照,现报导如下。

病例情况

1988年6月底,我们了解到FA的有关情况之后,对自愿接受FA治疗的HBsAg携带者近50例进行观察,能坚持治疗并取得追踪结果者20例,其中男12例,女8例,年龄最小16岁,最大69岁,平均31.85岁,职业有干部15人,司机、学生等5人。乙型肝炎同时HBsAg阳性患者10例,单纯HBsAg携带者10例。HBsAg阳性均在1980年后发现,但一部分患者有乙型肝炎病史。20例中有19例是在查体中发现,如正常体检,献血查体,婚前查体,分娩前查体,有HBsAg阳性接触史后查体等,只有一例是在发病时查出。

HBsAg滴度在治疗前高低不等,因为检验方法不一,申报结果的形式不尽相同,如只报阳性或阴性,接受FA治疗前肝功,GPT均在正常范围。

服药方法:有三种形式,①10ml1/日连服三个月;②20ml1/日,连服三个月;③10ml-20ml1/日连服三个月,总药量

为900-1800ml。三个月阴转后有停服FA者,有继续服至半年者,服药不及三个月者不计在内,检验单位西苑生物技术中心,301、302、316等医疗单位。

结果平等标准:由于检验方法不同,申报结果方式不一,为了平衡一致,现以西苑生物技术中心为准,分一、十、二十、三十、四十,五个等级。1:16相当于二十为弱阳性,1:32相当于阳性即三十,1:64相当于四十,即强阳性。而十者相当于1:8,作为阴性对待。

治疗效果

一、黄腐酸钠治疗效果

连服FA三个月转阴者7例,阴转率为35%,其中两例后来复查又为阳性,去除此两例,有5例阴转,则占25%。滴度降低者4例,占20%;短期有效率55%(11例);滴度无变化者占25%(5例),滴度升高4例,占20%。其中阴转的一例在302医院复查仍属阳性,另一例三个月阴转继续服药至6个月复查又为阳性,其原因有待进一步研究。从症状来看,服药后部分病人自觉症状有改善,如饮食、睡眠、体力、精神等,尽管检验指标变化不大,但症状有所改善,有一例长期服用联苯双脂用来降低氨酶,停药后即GPT升高,自服用FA后停用联苯双脂而转氨酶未见升高,病人较满意。

几点说明

1.三种HBsAg检验方法,申报结果不

一, 如何平衡或相当需要一个标准, 否则就会出现一个单位化验为阴性, 另一单位化验为阳性。即是同一病人在“生物技术中心”查两次, 申报结果可波动在二十—三十间, 这给判断药物疗效带来一定困难。

2. 据了解, 病人自身的HBsAg滴度有经常性的波动, 加上检验方法上的不同及误差也给判断FA疗效带来困难。

3. 门诊病人吃药不如病房住院病人吃药时间性强, 经常忘服或因外出未吃而影响疗效。

4. 作为治疗, 服药次量未能统一, 尚未找出合适的次量, 究竟吃多少合适, 药物浓度应该多大, 应注意观察研究总结。

5. 乙型肝炎HBsAg携带者和单纯HBsAg携带者对服用FA疗效如何, 有待区别观察。

6. 有些检验室申报的一个“+”能否与1:8等同, 能否作为阴性对待, 可统一定下来。

二、人a干扰素MA治疗效果

1987年我院对20例HBsAg携带者(单纯型8例, 合并乙型肝炎12例)使用302医院

研制的人a干扰素MA注射液治疗, 其结果如下: 男13, 女7人, 三个月为一个疗程, 其中只有一例滴度下降, 总有效率只占5%, 并且其中半数以上经治疗HBsAg的滴度上升到高水平(1:256), 有两例为单纯抗原携带者而治疗后出现肝功异常, 4例GPT升高, 这4例中2例为单纯HBsAg携带者, 2例为乙型肝炎。

三、两组治疗情况对比

①FA组总有效率比a组要高得多。

②服药三个月后, a组滴度上升者占半数以上, FA组只占25%。

③a组治疗后肝功或GPT异常者占25%, FA组只有22例出现肝功轻度异常或GPT轻度升高(157、138)只占10%。

④FA组没有a组注射问题所带来的许多副作用。

⑤FA组即使HBsAg不能阴转, 亦可使部分病人症状改善, 目前未发现任何明显副作用, 但是个别病人服用大分子(分子量1000—2000之间)FA之后, 有反映服药后胃热、咽干、早期短暂的腹泻等。

⑥FA服用应延长至半年至1年再观疗效。

(来源: 腐植酸, 1991, 1: 50-51)

推广应用

黄腐酸钠289例与雷尼替丁 50例疗效观察比较

朱新生 刘志发 郭秀芳

(海军总医院)

我院中药制剂室应用河南巩县制药厂原料生产的黄腐酸钠溶液,用于临床已多年。临床反映此药疗效确切,毒副反应小,是消化道疾病患者的良药。我们将此药与雷尼替丁做了临床疗效观察。

我们选择了339例在我院住院的病人。经胃镜检查均为胃、十二指肠球部溃疡,其中十二指肠球部溃疡241例,胃溃疡98例。住院病人中男286例,女53例,年龄18—65岁。平均年龄38岁。分成黄腐酸钠和雷尼替丁组,黄腐酸钠组289例,男251例,女38例,溃疡大小为 $1.025 \pm 0.54\text{cm}$;雷尼替丁组50例,男35例,女15例,溃疡大小 $1.01 \pm 0.62\text{cm}$ 。

用法

0.25%黄腐酸钠溶液,每日三次,每次

20ml,治疗期间不接受其它任何药物,包括抗酸和抗胆碱能药。雷尼替丁每日二次,每次150mg。详细记录疼痛的缓解情况和药物副作用,并检查血、尿常规、血肌酐及肝功能。

黄腐酸钠组和雷尼替丁组均在完成4周治疗后3天内做内镜复查。溃疡愈合标准为:(1)愈合:溃疡消失,瘢痕形成;(2)好转:溃疡面积缩小 $\geq 50\%$;(3)无变化:溃疡面积未缩小或缩小不到一半。

结果

经治疗4周,289例黄腐酸钠组中191例溃疡愈合占66.1%;72例溃疡缩小占25%;26例无变化。50例雷尼替丁组中36例溃疡愈合,占72%;12例溃疡缩小,占24%;2例无变化。两组的溃疡愈合率无显著性差异($P > 0.05$)。

1周疗程结束后疗效比较

	例数	愈合	好转	无效
黄腐酸钠组	289	191(66.1%)	72(25.0%)	26(9.0%)
雷尼替丁组	50	36(72%)	12(24%)	2(4.0%)
合计	339	227	84	28

疼痛缓解:服药1周后雷尼替丁组的疼痛缓解率为36%,黄腐酸钠组为75%,两组

之间有显著性差异($P > 0.025$)。

(下转第51页)

(上接第49页)

副作用,雷尼替丁组有头晕、口干、便秘、腹泻,但发生率不高,程度不重,不影响服药。

黄腐酸钠组只有一例发生轻微的不良反应。黄腐酸钠组血、尿常规、血肌酐疗程前后与雷尼替丁对比,未见显著性差别。

讨 论

临床观察结果表明,0.25%黄腐酸钠与

雷尼替丁对胃、十二指肠球部溃疡的治愈率分别为66.1%和72%,两组无显著性差异($P>0.05$)。止痛效果是0.25%黄腐酸钠优于雷尼替丁,虽然全愈低于雷尼替丁,但是没有不良反应,返回医院治疗的复发率也明显低于雷尼替丁,不失为一种消化科好的治疗药。

(来源:腐植酸,1991,1:49+51)

黄腐酸钠治疗流行性出血热疗效观察*

崔银章

(河南省巩县人民医院)

流行性出血热目前尚无特效疗法。近年来国内有人推荐使用免疫抑制剂环磷酰胺治疗,取得较为满意的效果。我们根据黄腐酸钠在临床及试验中表现出来的消炎、止血、活血化淤、调整免疫功能等作用,应用于治疗流行性出血热,并与环磷酰胺作疗效对照观察,取得相近的效果。现报告如下:

临床资料

本组178例,男105例,女73例。年龄4—78岁,青壮年占绝大多数。其中农民112例,学生34例,其它32例,按一九八一年版《实用内科学》诊断标准确诊后,随机分组,住院治疗。环磷酰胺组78例,男39例,女39例,处于发热期者39例。黄腐酸钠组100例,男65例,女35例,处于发热期者75例。

治疗方法与疗效

1.两组病例,均常规使用病毒灵0.1—0.2,每日三次;维生素C0.5,每日三次口服(昏迷、呕吐严重暂不用)。

2.发热、中毒症状显著,食欲减退、恶心、呕吐者,常规给氢化考的松100—300毫克,维生素C1.0—3.0克加入液体静脉点滴。液体量为1500—2500毫升。

3.环磷酰胺组:

环磷酰胺0.2加入生理盐水20毫升静脉推注或加入液体500毫升静脉点滴,一日一

次,连续4—5天,儿童用量酌减。

4.黄腐酸钠组:

巩县制药厂生产的黄腐酸钠250毫克加入液体500毫升内,以每分钟不超过70滴速度静脉点滴,一日一次。速度超过每分钟80滴时,部分病人有头晕等不适。可以口服者,口服黄腐酸钠液30毫升,每日三次,停药时间根据临床表现、出血停止、血、尿检验结果正常而定。

5.病人出现休克、尿少、脑水肿、肾衰等者,采取相应的治疗或抢救措施。

疗效观察

病人入院后观察体温、呼吸、脉搏、血压、中毒症状、出血现象、尿量变化,并定时检验血小板计数及尿常规至正常。部分病人观察了心电图、脑脊液、肝功能、血非蛋白氮等变化。

二组病例治疗后的临床观察见表。

讨论

随着免疫学研究的进展,逐渐地认识到某些病毒性疾病的发病机理和免疫损害有一定联系。流行性出血热从临床表现,免疫功能改变及免疫疗法有一定效果等方面来看,都支持该病的发病机理与免疫反应有关。

根据国内对流行性出血热病例免疫功能的观察研究,一致认为细胞免疫受到抑制补体水平降低,病程极期最为低下,恢复期逐渐

收稿日期:1990年9月5日

*参加此项工作的有:赵智滨、李俊杰、姜仲毅、郝爱云、张显生、张艳芳等同志。

治 疗 组	例 数	平 均 日 数				死 亡 (例数)
		体温恢复正常	尿液恢复正常	血小板 恢复正常	症状消失	
环磷酰胺	78	3.3	5.2	5.4	8.7	2
黄腐酸钠	100	2.7	4.7	4.8	8.3	1

回升至正常。体液免疫方面较一致的看法是IgM明显升高,而IgA、IgC高低不一致,与免疫复合物病相一致。用免疫抑制剂环磷酰胺进行治疗,以期拟制抗体产生和免疫复合物的形成,减少因补体激活所产生的组织损坏,从而起到阻断疾病发展的作用。杨文松等,使用转移因子治疗流行性出血热,调整病人的免疫状态,收到了满意的疗效。

《本草纲目》记载:石炭,亦名乌金石、煤炭,味甘、辛温,主治妇女血痛及金疮出血。风化煤即古代之乌金石。黄腐酸钠为从风化煤中提取的有效成分。我们使用黄腐酸钠治疗流行性出血热,主要取其消炎、止血、活血化淤及调整免疫功能等作用,取得了与环磷酰胺相近的效果。

黄腐酸钠在一定程度上可以调整并促进细胞及体液免疫功能趋于正常或提高。对流行性出血热病人早期细胞免疫明显低下,使用黄腐酸钠可能扭转了这种免疫抑制状态,增强了细胞免疫功能,并阻止了拟制性T细胞功能的降低,从而拟制了B细胞产生过多的抗体,调整了体液免疫功能,减少了免疫复合物的形成及沉积,减轻了对血管壁的免疫损伤,阻断了血管壁脆性及渗透性增加的倾向和进程,使疾病不再向严重的方向发展。

黄腐酸钠有消炎、止血、活血化淤等功能。据报导其作用与云南白药相当。使用黄腐酸钠治疗高血压时发现患者甲皱微循环的血流速度增快,试验动物的心肌血流量增加,提示该药有活血化淤的作用。此外,黄

腐酸钠还有确切的增加血小板计数缩短出血时间等功能。这些作用和功能对流行性出血热的基本病理损害——全身小血管、微血管损伤、出血现象等都可能发生有利于机体的影响,减少血管损害,降低血管壁的脆性和通透性,阻断血液外渗及出血倾向,改善全身微循环的功能,从而发挥了较好的治疗作用,取得了较为满意的疗效。

总之,黄腐酸钠药源易得,临床使用没有明显的毒、副作用,又有较满意的疗效。因此,对其流行性出血热病人免疫功能的调整作用,活血化淤作用,对病人血管损害,出血现象的影响,实有进一步观察与研究的必要。

参考文献

- [1] 王嘉瑞等:免疫疗法治疗流行性出血热,《上海医学》4:1,1981。
- [2] 杨为松等:流行性出血热免疫功能的研究,《陕西省第一届传染病学术经验交流会资料汇编》第176页。
- [3] 张祖荫:流行性出血热免疫功能观察与分析,《陕西省第一届传染病学术经验交流会资料汇编》第179页。
- [4] 杨文松等:转移因子治疗流行性出血热疗效观察,《陕西省第一届传染病学术经验交流会资料汇编》第129页。
- [5] 秦万德:腐植酸在医药方面的应用概况,《江西腐植酸》2:1,1981。
- [6] 煤炭部综合利用局:《国外腐植酸类物质的研究和应用概况》第119页,北京,1,1979。

(来源:腐植酸,1991,1:53-54)

医院自我发展的科研优势——腐植酸浴疗

苏秉文

(北京市海淀医院)

近年来,我院在确保为广大病员服务的前提下,对如何搞好科研,提高医疗水平,加强医院的竞争能力,弥补科研经费的不足等方面进行了认真的探索,取得了一定的成效。在探索中,我们重点抓了临床与科研相结合的优势项目——腐植酸浴疗。腐植酸浴疗是以腐植酸药物,用浴疗方法,对类风湿性关节炎临床疗效研究成果的推广项目,它为患者提供了新药物,新途径,为某些疑难病症的康复做出了贡献。

我院的腐植酸浴疗工作,自1978年创办以来,一直保持着科研、临床治疗两不误的特点,我们的具体做法如下:

一、坚持医院的腐植酸特色研究

腐植酸是天然植物腐解后,形成的一种有机弱酸,它具有抗炎止痛、止血、去腐生肌和调节机体免疫功能等作用。腐植酸类物质,作为医药学领域的研究对象,国外有二百年的历史,临床多以泥炭浴方式,治疗风湿和类风湿、静脉炎和妇女病等。特别是在东欧几国,以“奇特的泥浴”在世界上享有很高的声誉。我国腐植酸药用历史则更悠久,早在“本草纲目”一书中就有记载。如乌金散治疗汤火疮、红煤浸水外用治疗小儿热疖,蜈蚣咬人,饮之收湿、止呕等。这些良好的药效,启发了我们的研究兴趣。1976年,我院内、外科个别医生通过用外地腐植酸治疗

胃溃疡和烧烫伤等病后,确实看到了可喜的苗头。1978年,聂树柏院长亲自带队参加了国务院王震副总理委派煤炭部,组织召开的全国腐植酸综合利用经验交流会议,后又根据对腐植酸考察的可行性报告,当年组建起我院腐植酸科研组,并接受了国家经委、市经委下达的腐植酸药用基础和临床研究课题。

二、充分发挥科研与临床相结合的优势

我院是个综合性区级医院,根据医院的实力,科研素质及医疗仪器设备条件的情况,院里把握住全院科研一盘棋的方针,紧紧抓住科研室与临床、医技科室的密切合作,积极为科研和临床提供住院观察病床和介绍病人;检验科、放射科、特诊科等积极配合观察指标的测定;在科研和临床中,我们始终保持着严肃的科学态度,严谨的科学方法,从而得出严密准确的科学论断。我们还会同北京同仁医院,辽宁兴城铁路医院协作攻关,按照国际统一诊断标准,于1982年—1983年10月,完成了腐植酸浴疗类风湿性关节炎185例临床疗效观察。观察结果:腐植酸治疗组总有效率达88.6%,矿泉水对照组总有效率为48.2%。该科研项目,获得了1983年北京市级科技成果奖。到1987年底止,我们研究的腐植酸毒理——“三致试验”,外用治疗10种皮肤病,药浴对运动

员疲劳恢复效应的课题,亦相继获得了市、区级科技成果奖。腐植酸浴疗类风湿性关节炎的成果为防治类风湿性疾患,开辟了新途径,达到国内先进水平。

三、加强院外协作,吸收与推广新技术

为了深入开展腐植酸的特色研究工作,更好地完成市科委下达的“腐植酸对免疫功能影响”的课题,提高研究水平和推广药浴新技术,我们采取了请进来,走出去,吸收与推广并重的做法。请进北医三院临床专家,进行医疗指导。走出去与北京医科大学协作,吸取他们的先进经验与技术,并与广东佛山建立了医疗协作联合体。这些做法,即拓展了我们的思维,又扩大了我们的眼界,也推广了我们的药浴新技术。

四、靠改革促进科研发展,向科学管理要研究效益

开展腐植酸药浴十二年来,通过深化改革,加快了研究步伐,现在我们不仅有院内的研究项目,还有上级下达的研究课题,不仅从客观上进行研究,而且已步入到分子水平的研究阶段。在改革的形势下,使科研工作又迈进了一大步。为了开展科研事业,我们注重了科研与临床应用相结合的工作,使医院科研自我发展的优势得到了加强,并取得了很好的经济效益。

(一)1978年至1987年间,我们共完成了腐植酸浴疗量24.1万人次。由于该药浴的研究填补了国内浴疗技术的空白,已被“人民日报”、“北京日报”、“经济日报”、“健康报”、“健康咨询报”、“医学论坛

报”、“北京晚报”、“羊城日报”、“家庭之友”等十二家报刊和中央广播电台报导。并被“问病求医”一书编辑出版了。几年来,我们收到了全国二十个省市病人或单位索购药物或求医治疗的信件901封,接待各地来人来访人员147人。对于上述来信和来访我们不仅一一做了回答,还在1988年3月至1988年7月,只4个月中就为外地病人义务邮寄药品51份。1986年和1988年间,与中国腐植酸协会举办了二期全国性腐植酸医用学习班,重点介绍了药浴新技术,还受约赴天津、辽宁、广东讲学共五次,都收到了较好效果,受到了病人的欢迎,这些社会效益都是在医院深化改革年代中取得的。

(二)在社会效益不断提高的情况下,我们的经济效益也随之有了增长。医院对临床、医技等科室都实行了技术经济承包责任制,从而更加发挥了每个医务人员的积极性。我们主动延长工作时间,坚守科研岗位,努力开发新技术,开展新项目研究。加强竞争意识,增收节支,勤俭办科研成了我们的自觉行动。腐植酸临床应用的经济收入从1984年4月起,每年以35%左右的速度增长。1984年总收入为2.41万元,1986年医院实行多种改革方案,充分调动了科技人员的积极性,实现当年收入近5万元。1988年5月至1986年5月,因医院扩建占地暂停药浴。收入仍达10.8万元。比1984年增长了近5倍。实践证明,医院经济效益的提高,增强了医院的生机和活力,促进了医院科研和各项事业的发展,也使得研究课题在经费不足的条件下,得以深入进行,达到了自我发展的目的,腐植酸浴疗做出了可喜的成绩。

(来源:腐植酸,1991,2:44-45)

黄腐酸钠(FA)溶液的临床应用

王而川

张补珍

(中国人民解放军第316医院)

1988—1989年我们开展了天然免疫功能调节剂黄腐酸钠的临床疗效观察,其病种有癌症、糖尿病、哮喘、口腔粘膜扁平苔藓、复发性口腔溃疡、地图舌、牛皮癣、脚藓、慢性腮腺炎、消化性溃疡、类风湿性关节炎、贫血、体弱儿童、老年保健、恶病质及HBsAg阳性者等。观察结果小结如下:

一、FA对癌症病人的作用

1、FA的止痛作用:对晚期癌症疼痛病人有较好止痛作用,一般服药后1—5天内显效,即替代了杜冷丁等止痛剂的使用,或服用低度止痛剂,如颅痛定即可。我们发现当病情恶化或病人临终前一段时间内的疼痛仍需杜冷丁等止痛药来维持。

2、FA具有增加食欲作用:癌症病人,尤其消化系统癌症病人不思饮食或滴水不进,服用该药后能吃流质或半流。

3、FA使病人精神状态好转:病人服药后1—3天精神状态开始好转,如自动翻身坐起,室内活动,言谈等。

如一肺Ca合并骨转移病人服药一周后停止肌注杜冷丁,服药前每天使用杜冷丁100—400mg,持续一个月内,痛时口服少量止痛剂即可,直至死亡前几天再次使用杜冷丁。

二、FA对口腔粘膜病的作用

对复发性口腔溃疡、口腔粘膜白斑、口

腔粘膜扁平苔藓、地图舌等,口服或含漱或服该药后能减少复发,缩短病程,减轻疼痛,促进粘膜面的修复。如张X,女,57岁,口腔溃疡20余年,含服该药后复发次数明显减少,溃疡面缩小,疼痛减轻,病人十分满意。对消化性溃疡病人,服药后疼痛立即减轻,食欲增加,睡眠改善。

三、FA对糖尿病病人的作用

从临床角度着重对病人症状进行追踪了解,服药后病人精神状态立即好转,植物神经病损的症状得以改善,如末梢神经尖的疼痛、麻木、刺痒等均有减轻,甚至消退。

四、FA对哮喘病的作用

对小儿哮喘,该药能减轻或控制症状的发作。儿童哮喘多因感冒引起,口服药物后感冒减轻或不发作了,哮喘随之消失。这方面服药的绝大多数儿童家长满意。对成人哮喘,多半是过敏性或炎症性,我们发现该药对炎症性哮喘效果较好,能明显减轻发作,气管炎症明显减轻,但对过敏性哮喘还不太理想。

五、FA对体质虚弱儿童或成年人的作用

体弱患者服药后普遍反映睡眠改善,食欲增加,体力增强,精神面貌好转。如庞X,男,6岁,多次感冒发烧哮喘住院,

1986年一年就曾门诊看病38次，胸部X线透视11次，耳血化验17次，理疗5个疗程，住院达7次，就门诊用药来看，肌注青霉素10个疗程，达2960万单位，口服退烧片、中药丸近百片，止嗽合剂千余毫升，汤剂21付。患儿于1988年7月开始服该药，连服半年，1988—1989年一年内，再未因感冒发烧哮喘门诊或住院过。更未接受各种痛苦的检查和治疗。

又如一男，52岁，因厌食症，滴水不进，1990年3月体重急剧下降到60斤，对生活丧失信心，经口服该药400毫升精神状态好转，可以下床室内活动，能吃一小碗稀饭和一块蛋糕，身体状况逐渐好转。

六、FA对HBsAg携带者的作用

我们观察了50例，对材料完整的20例进

行分析，其中乙型肝炎同时HBsAg阳性者10例，单纯HBsAg阳性者10例，19例是查体时发现，如年度查体，献血查体，婚前查体，分娩查体，有HBsAg阳性接触史查体。服药后三个月作化验检查，HBsAg阴转率为35%，其中2例后来复查又转阳，实际为25%，滴度降低者4例，滴度升高者4例，各占20%，其中一例慢性乙型肝炎多年，长期服用联苯双脂来控制转氨酶的回升，不敢停药，但自服该药后，停服联苯双脂几个月，转氨酶一直没升高。

七、FA对老年保健的作用

60—90岁的老年人服用FA，普遍反映食欲增加，睡眠改善，精神状态好转，有精力从事一些力所能及的家务活动，

(来源：腐植酸，1991，3：54-55)

黄腐酸钠对慢性非特异性结肠炎 治疗前后甲皱微循环的影响

苏秉文

(北京市海淀医院)

摘 要

利用显微镜目测和照像以及闭路电视等手段观察了1987—1988年间,通过纤维结肠镜检查确诊的35例慢性非特异性结肠炎,使用黄腐植酸钠治疗前后甲皱微循环的变化。表明黄腐植酸钠对改善甲皱微循环有效果,为今后研究抗炎、活血、调节免疫性疾患提供了依据。

近年来,腐植酸类制剂应用于临床已有不少报道。根据腐植酸的抗炎、止血活血、去腐生新、以及调节机体免疫功能等作用,我们观察了35例慢性非特异性结肠炎患者,应用北京风化煤黄腐植酸钠(简称FA),治疗前后对甲皱微循环的影响。

微循环是一个转运气体和营养物质、排泄代谢废物的交换系统,并通过微循环检查可以敏锐反应人体常态和病态的生理变化,对认识疾病的病理过程,研究新的防治措施,以及止血活血的变化指标都具有一定的客观意义。

下面将1987—1988年间,通过纤维结肠镜检查确诊的慢性非特异性结肠炎,治疗前后对甲皱微循环的影响结果归纳如下:

一、观察对象与方法

(一)观察对象——按照1979年全国消化专业会议规定的慢性非特异性结肠炎标准评定的本病共35例,其中男性12例,女性23例,年龄距为29至55岁,多集中在中青年。

(二)观察方法——凡确诊为慢性非特

异性结肠炎者,要求于治疗前三天停用各种中西药物。本观察对象采用北京风化煤黄腐植酸钠溶液灌肠治疗,每天一次,十天为一疗程,依病情需要可连续2至3个疗程。停药后第三天与治疗前均进行甲皱微循环的检测。仪器采用徐州医疗光学仪器厂出产的WX—753型微循环显微镜加同步闪光照像,按照中国微循环学会1985年宁波会议规定的检测标准为依据,为排除温度环境的影响,本观测对象均在空调室内(20°C)进行的。

二、疗效标准

(一)临床近愈——临床症状完全消失,大便化验正常,纤维结肠镜检查,肠粘膜轻度充血、水肿尚存,组织活检可有少量淋巴、单核细胞浸润。

(二)有效——临床症状消失,大便化验正常,纤维结肠镜检查,肠粘膜充血、水肿、血管透见度略差,肠粘膜组织学检查,可有轻度慢性炎改变。

(三)无效——临床症状无明显缓解,纤维结肠镜检查 and 病理组织活检无改善或同治疗前程度者。

三、诊断标准

目前本病尚缺乏统一的疗效评定标准。本观察病例，以结肠镜检查 and 病理组织学检查并结合临床征象综合判断。

四、疗效与微循环观察结果

(一) 疗效——35例慢性非特异性结肠炎，经FA溶液灌肠治疗，总有效率为92%，显效率达70%，一般临床治疗最短时间21天，

最长的为三个月，平均时间为37天。与灌肠合剂组比较，经统计学处理 $X^2 = 8.743$ ， $P < 0.01$ ，差异有极显著性。看到了黄腐植酸钠疗效优于对照组。

(二) 微循环观察结果——两组微循环管袢清晰度相比，经统计学处理，差异有极显著性， $P < 0.01$ 。

以上两组经统计学处理，差异有非常显著性， $P < 0.01$ ，即黄腐植酸对改善微循环管袢形态的异常性比灌肠合剂组明显。

表1 二组微循环管袢清晰度比较

组别	例数	治 疗 前			治 疗 后			P值
		清晰	模糊	不清	清晰	模糊	不清	
治疗组	35	19	13	3	33	2	...	<0.01
对照组	18	14	3	1	15	2	...	

表2 二组微循环管袢形态比较

组别	例数	治 疗 前		治 疗 后		P值
		发卡型	异型	发卡型	异型	
治疗组	35	21	14	30	5	<0.01
对照组	18	12	6	13	5	

表3 二组微循环管袢长度、直径及其比例比较

组别	例数	$\bar{X} \pm SE / \text{mm}$			(宽) A : D (动 : 静) 脉 脉
		袢数	袢长	袢直径	
治疗组	35	10.9	112.2 ± 28.2	19.2 ± 3.13	1 : 1.6
对照组	18	4.1	143.7 ± 30.5	11.3 ± 3.01	1 : 0.7
P值			$P < 0.01$	$P^* < 0.01$	$P^{**} < 0.01$

以上两组经统计学处理，治疗组的袢长、直径、动脉与静脉宽度与对照组比较差异有极显著性，长度 $P < 0.01$ ，袢直径 $P^* < 0.01$ ，A : D (宽度) $P^{**} < 0.01$ ，即黄腐植酸组治疗对微循环管袢长度、管袢直径、动脉静脉宽度比值的改善，均优于灌肠合剂组。

以上两组微循环血流速度比较，经统计学处理 $t = 7412$ ， $P < 0.01$ ，即治疗组小于1秒与大于4秒两数据的改善均优于对照组。即FA对血流速度的改善均优于灌肠合剂组。

以上两组治疗前后，经统计学处理，线流与粒线流相比，经统计学处理 $t = 9.477$ ， P

表4

二组微循环血流速度比较

血流速度	治疗组 (人)		对照组 (人)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
< 1 秒	4	19	4	5
< 2 秒	18	13	8	1
< 3 秒	10	7	5	3
< 4 秒	3	1	1	1

表5

二组微循环血流状态比较

血流状态	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
线 流	...	2	9	1
线粒流	9	23	4	6
粒线流	26	10	14	11
粒 流	...	...	...	...

<0.01 , 差异有极显著性。即治疗组线流明显增多于对照组。

五、讨论

(一) 从本文所见, 慢性非特异性结肠炎的患者, 进行的甲皱微循环检查变化看出, 由于肠管充血、水肿、产生淤滞, 引起甲皱微循环的改变, 如血流流态, 血流速度, 管袢清晰度等11项指标的改变。经过用黄腐植酸灌肠治疗后, 再经光导纤维结肠镜及其病理组织复查, 结果附合炎症消退者, 进行甲皱微循环的复查。二组甲皱微循环的改善, 表明黄腐植酸组优于灌肠合剂组。它与临床疗效是成正比的。通过甲皱微循环的观察所获, 看出为今后研究抗炎、活血、调节免疫性疾患的理论, 提供了依据, 对观察病变程度显示出客观数据。

(二) 本观察病例的治疗组与对照组为同期、同法按统一标准观察的。该二组资料有可比性, 与全国微循环学会第四届经验交

流会上, 兄弟单位检测的资料相附。

(三) 从甲皱微循环管袢清晰度和血流速度变化的结果, 看出黄腐植酸组的管袢模糊者经治疗后仅占5.7%, 灌肠合剂组仍为20%, 黄腐植酸组的血流速度治疗后慢于正常者占8%, 而灌肠合剂组为8%, 可见黄腐植酸对管袢清晰度和加快血流速度有一定的作用。

(四) 本观察病例, 每例均以显微镜目测和照像两种方法进行分析, 部分通过闭路电视共同观察, 在微循环障碍的各项指标中(定性)虽无特异性, 但有一定规律性。如管袢形态学和血流流变学对比观察证明, 同一疾病微血管形态、血流及袢周改变基本一致。

对其血管病变的形成机理及其病理基本进行了初步探讨, 认为慢性非特异性结肠炎微血管的异形变化, 可能与较长期微循环障碍、血流淤滞、局部营养不良致使血管代谢障碍以及其微血流异常, 除了疾病本身因素外, 还有血管闭塞、膨大、畸形、扭曲等这

(下转第42页)

(上接第45页)

些部位血流缓慢,从而形成体内无效的微小血池,又加深了微循环阻塞,组织缺氧,局部代谢产物堆积,血管透性增高,血液浓缩又加重了微循环障碍。

参考文献

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

2.徐译,临床医学中的微循环问题,中国微循环与莨菪类药物学会资料汇编,1981;40—42

3.张德和等,风化煤腐植酸的结构表征,化学报,1981;39(5):401

4.田斗,微循环,北京:科学出版社,1980:第七章

5.金惠铭,人体手指甲微循环的检查方法及临床意义,医学文选,1987;58

6.杨国栋等,气滞血瘀与活血化瘀的近代认识,全国微循环第四届经验交流会,1983

7. Craysons, Zing, W: Microcirculation P380—385 World congress for the microcirculation 1st university of Toronto 1975

8.于仁吉等,不同种类的腐植酸对肠推进运动的影响,北京医学院学报,1986;27—28

9.祝寿河等,急性微循环功能衰竭的实践认识及其主要病理环节,全国危重病急救医学学术会议论文汇编,1982

(来源:腐植酸,1991,3:43-45+42)

分析方法与质量标准

腐植酸钠溶液LD₅₀测定及病例切片观察

朱新生 郑集义 郭秀芳 钱义 周必大

(中国人民解放军海军总医院)

一、实验目的

1. 测定腐植酸钠溶液的LD₅₀并与黄腐酸钠的LD₅₀做对照。(黄腐酸钠的LD₅₀分别为111mg/kg和202mg/kg)。

2. 了解动物死亡的主要原因。

二、主要材料

小白鼠40只(体重均为18—22g之间,雌雄混合);注射器及灌胃针头,小铁丝笼,25%腐植酸钠溶液[批号:770305]。

三、操作过程

1. 剂量范围的确定

根据我们做过安全限度实验中已发生过3000mg/kg灌胃,动物死亡20%的经验和3600mg/kg动物全部死亡的经历,因此把此范围定为参考剂量范围进一步分组实验。

取10只小白鼠分成5组,每组2只按照参考剂量范围分别给予3100mg/kg(死一只),3200mg/kg(死一只),3300mg/kg(死二只),3400mg/kg(死二只),3500mg/kg(死二只),进一步确证LD₅₀的剂量范围在3300mg/kg—3100mg/kg之间(见图1)。

2. 实验过程

把另外30只小白鼠平均分成五组,每组六只,分别给予剂量3100mg/kg(死二只),3150mg/kg(死三只),3200mg/kg(死三只),3250mg/kg(死五只),3300mg/kg(死六只)。结论:腐植酸钠溶液LD₅₀为3150mg/kg(见图2)。

72小时后把每组死亡的小白鼠数与剂量之间的关系绘制用药剂量和动物反应坐标曲线,见图1、2。

四、实验报告要点

实验日期:1977年4月18—25日,实验所用制剂为25%腐植酸钠溶液一瓶×500ml(临床使用的浓度为2%腐植酸钠溶液,为了实验方便,预先浓缩成25%腐植酸钠溶液专供本实验使用)。

原料来源:河南省巩县制药厂,原料和制剂均为黑色。

实验时的室温为18°C。

动物的中毒症状为呆滞,对直接刺激过度敏感,瞳孔放大,便秘,心跳由快变慢,死亡前均有一分钟左右的阵发性痉挛,心跳停止于舒张期。动物死亡的时间在用药后2—16小时内。及时取出动物的胃、肠、肝、

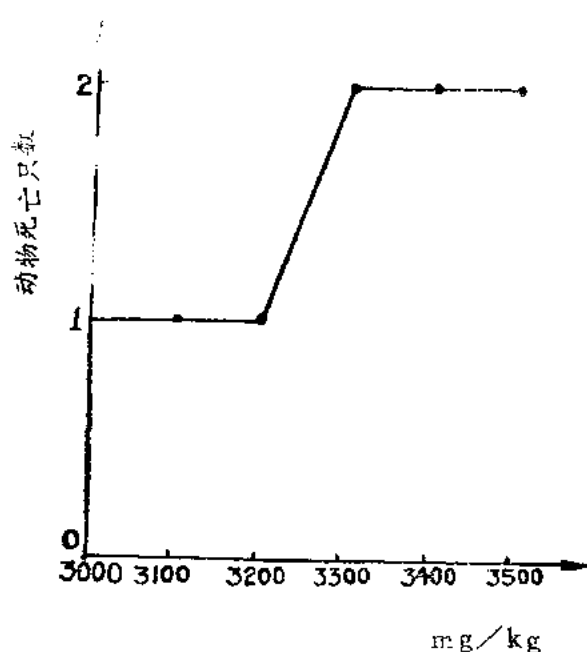


图1 10只小白鼠实验组药量与动物死亡关系曲线

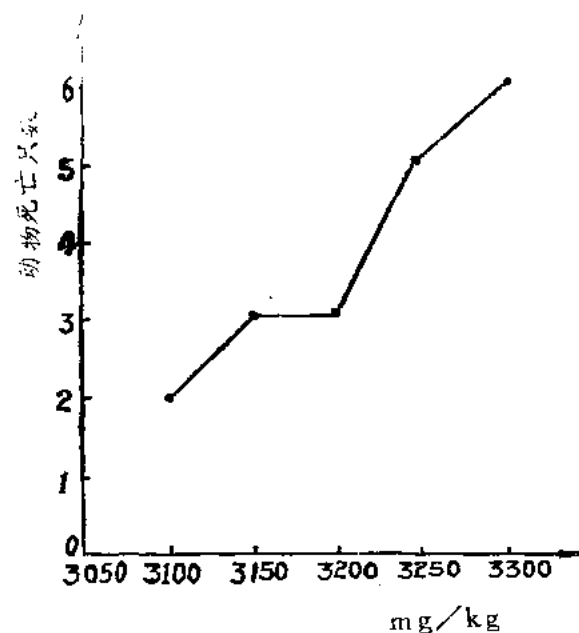


图2 30只小白鼠实验组药量与动物死亡关系曲线

肾送病理科做切片观察时发现动物胃肠中明显滞留有腐植酸钠。

五、病理切片报告要点

1. 动物胃、肠、肝、肾均未改变的占32%；
2. 各组脏器的病理切片未见血栓；
3. 肝中央静脉及汇管区小血管轻度扩张淤血，肾脏毛细血管轻度扩张充血21%，同时伴有灶性坏死，浆细胞浸润的占29%；另伴有小肠粘膜表层有气状淋巴细胞浸润的18%；
4. 死亡动物胃肠粘膜均附有一层黑色颗粒物质。

六、结果讨论

本实验得到一个重要的启示：腐植酸钠3g的毒性大约与0.15的黄腐酸钠静脉注射相当，这一点与胃肠吸收和临床药效之间存在着一定的关系。这进一步证实了湛江地区有关总腐植酸灌胃和黄腐酸静脉注射所得

到的LD₅₀结果 $\frac{LD_{50} \text{总腐酸}}{LD_{50} \text{黄腐酸}} \approx 13$ ，它意味着大分子的腐植酸胃肠根本未能吸收或很少吸收，甚至干扰黄腐酸和其它药物的吸收。

(来源：腐植酸，1991，4：50-51)

黄腐酸钠口服液质量标准*

张秀展 阎铁福 刘梦周

朱新生

(河南巩县制药厂)

(中国人民解放军海军总医院)

本品含黄腐酸应为标示量的90.0—110.0%。

〔性状〕本品为棕红色的澄明液体，无臭，无味。

〔鉴别〕(1)取本品15ml，置100ml量瓶中，加碳酸氢钠液(0.05mol/l)溶解并稀释至刻度，摇匀，照分光光度法(中国药典1985年版二部附录20页)测定，吸收度465nm，与吸收度665nm的比值应在8.0以上。

(2)取本品2滴，加水4ml，置紫外灯(254nm)下检视，应显黄绿色荧光，加稀盐酸1ml，荧光几乎消失。

(3)本品显钠盐的火焰反应(中国药典1985年版二部附录31页)。

〔检查〕pH值应为6.0—8.0(中国药典1985年版二部附录33页)。

〔含量测定〕精密量取本品5ml，精密加重铬酸钾液(0.1mol/l)5ml与硫酸15ml，在沸水浴中煮沸30分钟，取出，冷却，加水50ml与邻二氮菲指示液3滴，用硫酸亚铁铵液(0.15mol/l)滴定，至溶液显棕红色，并将滴定的结果用空白试验校正，即得。每1ml的重铬酸钾液(0.1mol/l)相当于3.629mg的黄腐酸。

〔作用与用途〕有降压，止血，止泻，调整甲状腺功能的作用，用于高血压病，急性

胃及十二指肠出血，急性胃肠炎，胃及十二指肠溃疡，神经型克汀病。

〔用法与用量〕高血压病：口服一次20ml，一日2次。急性胃及十二指肠出血及其他：口服一次10—20ml，一日3次。

〔规格〕10ml含黄腐酸10mg

〔贮藏〕在阴凉处保存。

附：硫酸亚铁铵液(0.15mol/l)的配制，取硫酸亚铁铵60g，加硫酸量(2mol/l)100ml溶解并用新沸过的冷水稀释至1000ml，摇匀。

重铬酸钾液(0.1mol/l)的配制，精密称取粉碎并在120℃干燥至恒重的基准重铬酸钾29.418g，置1000ml量瓶中，加水适量使溶解并稀释至刻度，摇匀。

使溶解并稀释至刻度，摇匀。

计算式
$$\frac{(A-B) \times A \times 6 \times 0.0003 \times 1.1}{0.4893 \times 5 \times 0.001} \times 100\%$$

A为供试验消耗滴定液ml数

B为供试液消耗滴定液ml数

6×0.0003为重铬酸钾液(0.1mol/l)1ml当于碳的g数

1.1为氧化校正系数

5为取重铬酸钾液(0.1mol/l)的ml数

0.4893为碳换成黄腐酸的系数。

(来源：腐植酸，1991，4：52)

内蒙古风化煤腐植酸钠诱导小鼠及其胎鼠细胞的微核试验

石辉荣 石根玉 杨敏 朱立秋 尹青

(石家庄医专)

摘 要

本文报告妊娠小鼠分别于妊娠后第七天和十六天腹腔注射内蒙古风化煤腐植酸钠,于妊娠第十七天处死,取材制片,观察成鼠骨髓及胎鼠血液、胎肝细胞的微核出现率。实验分四组,第一组剂量为40mg/kg,第二组为80mg/kg,第三组为阳性对照组,腹腔注射环磷酰胺40mg/kg,第四组为阴性对照组,腹腔注射等量蒸馏水。实验结果:40mg/kg组和80mg/kg组,成鼠骨髓嗜多染红细胞的微核检出率与阴性组比较,无明显差别($p>0.20$);胎鼠血液和胎肝嗜多染红细胞的微核检出率与阳性对照组比较也无明显差别($p>0.05$)。

结果提示:40mg/kg—80mg/kg内蒙古风化煤腐植酸钠对成鼠及其胎鼠无明显细胞毒性作用。

国内外实验证明风化煤腐植酸钠对机体具有明显的治疗作用。苏联等国的学者报道腐植酸不仅具有抗风湿、抗杆菌、抗病毒、抗肿瘤等作用,而且能增强DNA、RNA及蛋白质的合成,使错乱的染色体减少,使细胞的有丝分裂正常化^[1]。国内学者也报道了腐植酸具有明显的抗炎^[2]、提高机体免疫功能、促进创口愈合^[3],以及解毒等功能。这表明它是一种新型的有医用价值的药物,且来源广泛。但其毒副作用问题则急待研究。许多研究显示,不同来源的风化煤腐植酸钠其药理作用和毒副作用都不尽相同。本实验采用腹腔注射内蒙古风化煤腐植酸钠,通过胚胎转移微核试验方法,报道其对小白鼠及其胎鼠细胞的毒性。

一、材料方法

实验采用昆明种小白鼠,平均体重为

2.91克,雌雄3:1,第一日同笼,从第二日起逐日察阴道栓确定受孕母鼠。

选健康受孕小鼠16只随机分四组分别于妊娠后第1周和取材前24小时腹腔注射0.4%腐植酸钠溶液。第一组40mg/kg,第二组80mg/kg,第三组腹腔注射0.2%环磷酰胺40mg/kg,第四组腹腔注射等量蒸馏水做阴性对照,妊娠第十七天用断头法取材制片。

所用药物为内蒙古风化煤腐植酸钠(晶体),按内蒙古石化研究所和解放军291医院提供的制备方法,由华山冶金医专附院药厂用内蒙古武川风化煤粉提取而成。

微核标本制片法:

1. 成鼠骨髓细胞涂片

剥出股骨并从1/2处剪断,用毛细血管吸少许小牛血清冲洗出骨髓细胞,充分打匀,均匀涂片,甲醇固定, Giemsa—Wright氏

混合染色，油镜下查一千个嗜多染红细胞，计数微核出现率。

2. 成鼠淋巴细胞涂片

从颈部大动脉取血0.5ml，置5ml离心管内，用竹签搅去纤维蛋白，加血量1/2的3%明胶液，充分搅拌后置37℃水浴锅中35—45分钟，用毛细管吸取上清液放入另一5ml离心管中，2000转/分离心5分钟，弃上清液吸取沉淀物涂片两张，自然干燥，甲醇固定，Giemsa—Wright氏混合染色，油镜下查一千个淋巴细胞，计数微核出现率。

3. 胎肝涂片

从母鼠子宫两侧取出胎鼠，从腹腔中取下小块肝脏，置于加有少量小牛血清的小烧杯中，充分搅拌，制成肝细胞悬液，滤后涂片，甲醇固定，Giemsa—Wright氏混合染色，油镜下查一千个嗜多染红细胞，计数微核的出现率。

4. 胎血涂片

用剪刀剪断脐带余血，直接涂片，甲醇固定，Giemsa—Wright氏混合染色，油镜下查一千个嗜多染红细胞或淋巴细胞，计数微核的出现率。

二、结果与讨论

细胞中微核检出率的高低，在一定程度上反映了受试剂对细胞内染色体的损害作用。腹腔注射40mg和80mg/kg的两个实验组与阴性对照比较，其成鼠骨髓中嗜多染红细胞和外周血淋巴细胞的微核检出率无明显差异 ($P>0.20$)；胎血和胎肝中嗜多染红细胞的微核检出率与阴性对照组比较也无明显差异 ($P>0.05$)。

实验采用胚胎转移微核试验法，用染色体断裂剂环磷酰胺作阳性对照。从理论上讲，胎肝具有造血功能，也是机体解毒的场所，只要毒物通过了胎盘屏障到达胎鼠体内，母鼠骨髓和胎血、胎肝中正在分裂的有核细胞受到染色体诱变因子的作用后，只要完成一次以上的分裂，即可形成微核，而作为评价受试物毒性的指标。花象柏等用腐植酸作为培养基而得到一种菌体蛋白饲料，喂养小鼠1—3个月，结果证明不引起小鼠嗜多染红细胞中微核增加，也不导致骨髓细胞的染色体异常⁴。孙潮等用20mg/kg和40mg/kg腐植酸钠给家兔腹腔注射，每天一次，

表 腐植酸钠诱发成鼠及其胎鼠细胞微核出现率(%)

组别	受试剂	剂 量	成鼠微核检出率		t 检 验	胎鼠微核检出率		t 检 验
			骨 髓	淋巴细胞		胎 血	胎 肝	
1	0.4%腐植酸	40mg/kg	10.3	4.6	$P>0.20$	5.3	3.7	$P>0.20$
2	0.4%腐植酸	80mg/kg	9.5	3.3	$P>0.50$	7.7	9.2	$P>0.05$
3	环磷酰胺	40mg/kg	15.25	14.75		13.58	12	
4	蒸馏水		8.25	4.31		4.78	7	

28天后取材制片，肉眼和镜下观察家兔主要脏器，未见明显的组织学改变^[5]。

本文研究结果表明：40mg/kg—80mg/kg的内蒙古风化煤腐植酸钠对成鼠及其胚胎细胞无细胞毒性作用，与上述报道一致。

参考文献

1. 唐国藩，赴西德参加“国际腐植酸治疗作用机理讨论会”情况介绍，江西腐植酸1987，3：59—62

(上接第37页)

2.孙曼琴等,北京风化煤腐植酸钠抗炎作用研究,全国腐植酸医药应用科研资料汇编,1982; 20

3.曾述之 余济华,风化煤腐植酸钠对创伤愈合的影响,全国腐植酸医药应用科研资料汇编,1982; 25

4.花象柏等,HA—M蛋白饲料毒性检

测及其对免疫器官的影响,江西腐植酸, 1987; 3: 30—34

5.孙潮等,内蒙古风化煤腐植酸钠对家兔主要脏器的影响,石家庄医专学报 1989 6(3): 3—4

6.石辉荣,胚胎转移微核试验,工业卫生与职业病,1989; 15(3): 187

(来源:腐植酸,1991,4: 36-37+51)