

黄腐酸钠针剂改口服后疗效观察比较

朱新生 刘孟发 郭秀芳
(中国人民解放军海军总医院)

应临床要求,制剂室把原来0.25%黄腐酸钠针剂改为瓶装口服,并与消化内科协作进行了289例疗效观察,进行此项观察的目的是:一、不改变用药剂量,将黄腐酸钠针剂和黄腐酸钠口服液进行疗效对照;二、将0.25%黄腐酸钠口服液与2%总腐植酸钠溶液做疗效对照;三、观察各药品应用中的不良反应。

一、治疗方案

289例临病床人均经过查胃镜证实为胃、十二指肠球部溃疡,其中十二指肠球部溃疡为205例,胃溃疡84例,住院病人中男251例,女38例,年龄18—62岁,平均年龄37.5岁。溃疡大小为 $1.025 \pm 0.54\text{cm}$ 。用量用法:0.25%黄腐酸钠10—15ml,一天三次,治疗期间不接受其它任何药物,尤其绝对禁用抗酸药和抗胆碱药,详细记录病人疼痛的缓解情况和药物的不良反应,同时检查的项目还包括血常规、尿常规、血肌酐及肝功能。

二、疗效判定

临床观察的所有病人,均在完成黄腐酸

钠治疗四周后三天内做完胃镜复查。溃疡愈合的标准为:一、全愈,溃疡面完全消失,形成瘢痕,血象正常,病人自觉症状消失。二、显效,溃疡面积缩小 $\geq 50\%$,部分形成瘢痕,自觉症状基本消失。三、有效,溃疡面部分愈合,开始形成瘢痕,病人自觉症状明显减轻。四、无效,溃疡面积无明显缩小,自觉症状无明显减轻。

三、治疗结果及分析讨论

溃疡愈合率:经治疗四周后,289例中有191例溃疡愈合占66.1%,显效31例占10.7%,有效41例占14.2%,总有效率占91%,无效26例,占6%。

采用 X^2 检验法统计的结果表明,0.25%黄腐酸钠口服液比2%总腐植酸钠溶液疗效高29%,0.25%黄腐酸钠口服液比其原注射剂疗效高8%,同时在黄腐酸钠的临床观察中包括注射和口服只有一例发生轻微的不良反应。

而在2%总腐植酸钠的临床100例观察中,口干、便秘、恶心、呕吐、头晕等不良反应高达5%,而总有效率只有62%。

(来源:腐植酸,1994,2:23)

试验研究

福尔酸钠对羟自由基应激不饱和脂酸 及人红细胞的影响

曾述之

(北京海淀医院)

氧自由基引起组织细胞损伤,涉及 60 多种疾病的机制^[1,2]。如心、脑、消化系统、肢体等缺血性的损伤,器官移植、断肢再植的失败,癌肿、白内障的形成,以及人体衰老的发展,氧自由基均在其中起着重要作用。故寻求、发掘有效的氧自由基清除剂为医学界的热望。我们曾看到福尔酸制剂在实验动物体内明显的抗氧化作用^[3]。它们对毒性强的羟自由基($\cdot\text{OH}$)是有效的清除剂^[4]。本实验目的在于直接观察 $\cdot\text{OH}$ 攻击不饱和脂酸及人红细胞时,福尔酸钠可能发挥的保护作用。

一、实验材料

福尔酸钠(Sodium fulvate, 简称为 SF)为本室从北京风化煤中提取并精制。其它试剂为分析纯商品。人抗凝血来自本院门诊。主要仪器为岛津双光束光度计 UV-150-02。

二、方法

1. 羟自由基应激不饱和脂酸试验

参考文献^[6]方法,但用 Fenton 体系($\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+}$)产生 $\cdot\text{OH}$ 作应激剂。将亚麻子酸及亚油酸溶于 Tween-80(按 W/W=1:4),加磷酸缓冲盐水(PBS)制成乳剂。其它试剂均用 PBS 配制。对照(CK)反应混合物含亚麻子酸或亚油酸 0.3mM, FeSO_4 0.1mM, H_2O_2 5mM。实验管(expt)除上述成分

外,另加福尔酸钠。各组管均设不加 H_2O_2 的空白管。总体积 2ml。反应在 37℃ 水浴中进行,约 80rpm 持续摇 30min。而后检测生成的 MDA 量。即各管分别加 20% 三氯醋酸 1ml, 0.67% 硫代巴比妥酸 2ml, 摇匀后沸水浴 30min。取出于凉水中冷却。用 2000rpm 离心 10min。取上清液在光度计 532nm 处,以试剂调零点,测 MDA 的光吸收值。从反应管测定值中减去空白值,代表 $\cdot\text{OH}$ 诱导过氧化而生成的 MDA 光吸收值。表示为 A_{532} 。福尔酸钠对 A_{532} 的抑制率(I%) = $\frac{\text{CK} - \text{expt}}{\text{CK}} \times 100$ 。

2. 羟自由基应激红细胞试验

参考文献^[6,7]方法,但改用 Fenton 试剂。人抗凝血用生理盐水洗 3 次,再悬于含叠氮钠的 PBS 中。其它试剂亦用 PBS 配制。对照反应混合物含红细胞、血红蛋白(Hb)量为 1.5%, 叠氮钠 1mM, FeSO_4 0.1mM, H_2O_2 5mM。实验管含上述成分外,另加 SF。各组均设有不加 H_2O_2 的空白管。总体积 2ml。反应在 37℃ 水浴中进行,约 80rpm 持续摇 60min。

2.1. 测红细胞在应激中产生的 MDA: 于反应结束时,各管加三氯醋酸、亚砷酸混合试剂 1ml, 2000rpm 离心 10min。取上清液

2ml 与 1% 硫代巴比妥酸 1ml 混匀,沸水浴 15min。冷却后在光度计 532nm 及 600nm 处,以试剂调零点,测光吸收值。从 532nm 的读数之中减去 600nm 的读数,即得 MDA 的光吸收值,表示为 $A_{532-600}$ 。各反应管的 $A_{532-600}$ 值减去空白值,得 $\cdot OH$ 诱导的 MDA 之光吸收值。此值 $\times 900$ 得 nmol MDA/g $\cdot Hb$ 。反应混合物中含有 $\cdot OH$ 清除剂时,产生的 MDA 少于对照,1% 计算公式如上。

2.2. 测应激红细胞释放的 Hb 量:温育结束时,试管用冰水冷却。2000rpm 离心,取 0.1ml 上清液,加至 2.5ml Drabkin 试剂中,在光度计 540nm 处测光吸收值,结果以 A_{540} 表示。

2.3. 测红细胞膜乙酰胆碱酯酶 (AChE) 活性:应激反应 120min,各管加入冰冷的生理盐水 5ml。1500rpm 离心 5min。去上清液。

重复洗 1 次。沉淀的红细胞用生理盐水再悬至 2ml。而后按 Ellman 等法^[4],于比色杯中加入 0.1M、pH 8.0 的磷酸缓冲液 2.5ml,应激的红细胞悬液 20 μ l,0.01M DTNB 20 μ l,0.075M 氯化乙酰硫代胆碱 20 μ l。加盖,倒转混合 3 次,用光度计自动描记 412nm 光吸收值的改变,持续 6min。酶活性以每分钟光吸收量表示。

三、结果

1. 福尔酸钠对 $\cdot OH$ 攻击不饱和脂酸的影响

表 1 可见 $\cdot OH$ 攻击不饱和脂酸 30min,福尔酸钠显著抑制了亚麻子酸及亚油酸的过氧化。其 A_{532} 与 CK 组比,经 t 检验, p 值均小于 0.001,差别有极显著性。图 1 证明福尔酸钠对亚麻子酸过氧化的抑制作用有剂量依赖关系。0.05%SF 抑制率为 72.6%,0.2%SF 的抑制率为 92.7%。

表 1 福尔酸钠对不饱和脂酸的保护作用

组别	实验数	亚麻子酸 $A_{532}(\bar{X} \pm SD)$	1%	亚油酸 $A_{532}(\bar{X} \pm SD)$	1%
CK	5	0.617 $\pm$ 0.008		0.113 $\pm$ 0.003	
SF 0.1%	5	0.167 $\pm$ 0.003*	72.9	0.030 $\pm$ 0.002*	73.5
benzoate 10mM	5	0.270 $\pm$ 0.006*	55.6	0.035 $\pm$ 0.003*	69.0

注: * $p < 0.001$

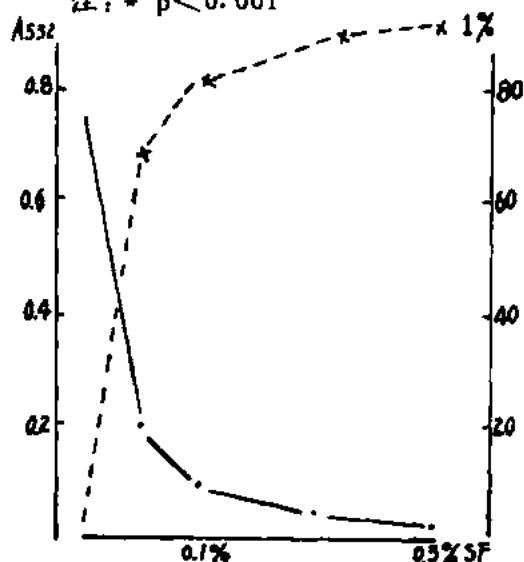


图 1 福尔酸钠抑制亚麻子酸过氧化的浓度效应
每点 3 个数 $\cdot A_{532}$ X 1%

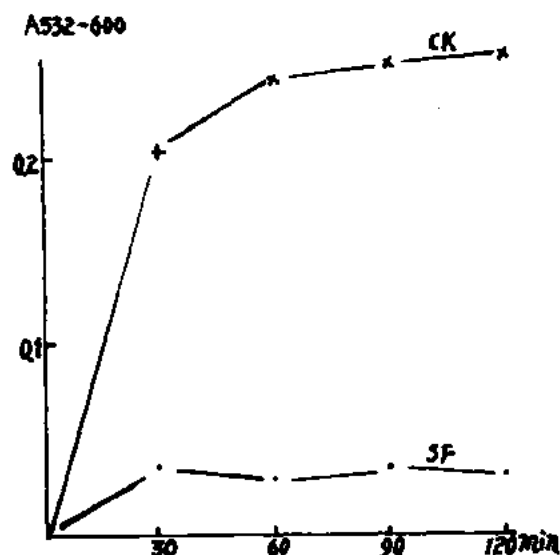


图 2 $\cdot OH$ 诱导红细胞脂质过氧化时间反映
每点 3 个数

2. 福尔酸钠对应激人红细胞的影响

2.1. $\cdot\text{OH}$ 作用于人红细胞 60min, 诱导生成的 MDA 量如表 2. 各剂量的福尔酸钠均显示了明显的抑制作用。与 CK 组比, 经 t 检验, $p < 0.001$, 差别有极显著性。剂量增大,

抑制作用增强。图 2 反映 $\cdot\text{OH}$ 作用于红细胞的最初 30min, 诱导 MDA 生成速度最快, 其后减慢。有福尔酸钠 (0.05%) 存在, 受抑制的 MDA 水平不受温育时间的影响。

表 2 福尔酸钠对受应激人红细胞脂质过氧化的影响

组别	实验数	MDA nmol/g · Hb $\bar{X} \pm \text{SD}$	I%
CK	5	238.5 ± 7.2	
SF 0.025%	5	$90.9 \pm 2.1^*$	61.8
0.05%	5	$40.1 \pm 0.9^*$	83.2
0.1%	5	$27.0 \pm 1.0^*$	88.7
0.15%	5	$18.0 \pm 0.7^*$	92.4

注: * $p < 0.001$

2.2 上述实验体系温育红细胞至 2 小时, 仅见微量溶血。增加应激体系中的 H_2O_2 量至 10mM, 结果如图 3. CK 组温育至 60min 开始小量溶血。此后 Hb 释放急剧加速。至 2 小时, A_{540} 增至 0.198 ± 0.012 , 0.05%SF 使 2

小时的 A_{540} 降至 0.053 ± 0.008 , 抑制率为 73.2%。与 CK 组比, 经 t 检验, $p < 0.001$ 。 $\cdot\text{OH}$ 清除剂 DMSO (二甲亚砜) 0.7M, Hb 释放抑制率为 91.4%。

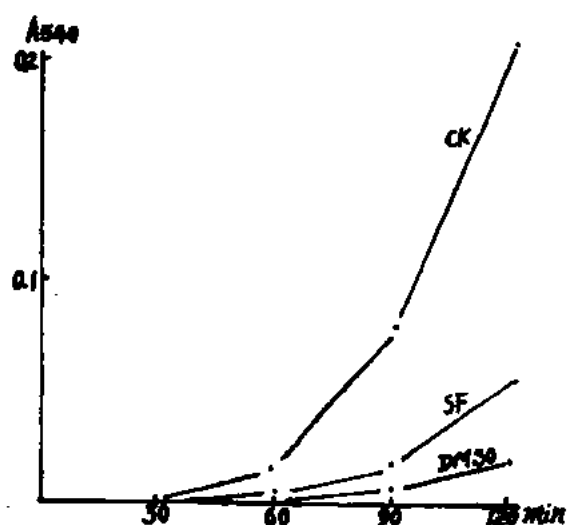


图 3 福尔酸钠对 $\cdot\text{OH}$ 诱导溶血的影响 (每点 4 个数)

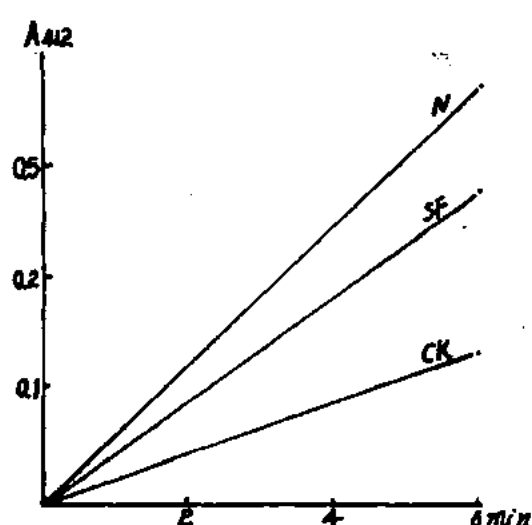


图 4 福尔酸钠对红细胞膜 AChE 的保护作用

2.3 $\cdot\text{OH}$ 诱导红细胞膜 AChE 灭活

实验。含 5mM H_2O_2 , 应激 60min, 无明显影

响。增加 H_2O_2 量至 10mM, 温育 2 小时, 结果如图 4。未受 $\cdot OH$ 攻击的红细胞, 其 AchE 与底物作用, 使 A_{412} 以 $0.062 \pm 0.002/\text{min}$ 的速率直线增加。CK 经应激 2 小时, 其酶反应的 A_{412} 速率降至 $0.023 \pm 0.002/\text{min}$ 。应激时有 0.1% SF 存在, 其酶反应的 A_{412} 速率为 $0.048 \pm 0.003/\text{min}$ 。活性较 CK 大 1.09 倍。 $p < 0.001$ 。

四、讨论

本试验结果看到不饱和脂酸对羟自由基很敏感。亚麻子酸甚于油酸(见表 1)。这与文献报道^[6]的一致。显然, 有清除 $\cdot OH$ 能力的福尔酸钠^[4]显著抑制这两个不饱和脂酸的过氧化。且图 1 表明此抑制作用有剂量依赖性。增加剂量可使抑制作用较完全。反映福尔酸钠与不饱和脂酸竞争 $\cdot OH$, 从而消除其危害, 保护此生物膜成分。

如表 2 所示, 福尔酸钠也抑制红细胞在应激下的 MDA 生成。就象抑制乳粒中不饱和脂酸过氧化一样有效。并有剂量依赖关系。同样, 福尔酸钠也抑制受应激的红细胞释放 Hb。由图 2 及图 3 的景观来看, MDA 的生成与 Hb 的释放机制不同。已知 MDA 生成是脂质过氧化的直接结果, 故图 2 CK 显示红细胞在应激之初, 迅速产生 MDA, 30min 产量是 2 小时全程的 76.5%。而图 3 CK, Hb 的释放, 在 2 倍 H_2O_2 量诱导下, 仍需近 1 小时的迟滞时间。此外, 图 2 中受应激红细胞被福尔酸钠抑制的 MDA 水平, 延长温育时间至 2 小时亦不再增加。而图 3 可见此红细胞在温育至 90~120min 时, Hb 释放速度才明显加快。这些都说明福尔酸钠抑制 Hb 释放, 不是由于抑制脂质过氧化的直接结果。可能是另外的继发机制所致。

图 4 肯定了福尔酸钠对 AchE 有明显的保护作用。据认为^[10]脂质为此酶活性所需, 发生脂质过氧化即会损伤其活性。本实验中应激红细胞至 60min, 脂质过氧化已达高峰

(图 2), 但未明显影响此酶活性。似乎此过氧化也不是 AchE 活性损失的直接原因。

总结上述结果, 可以认为 $\cdot OH$ 的敏感目标是不饱和脂酸。 $\cdot OH$ 诱导红细胞脂质过氧化, 产生 MDA, 它可与蛋白质的氨基结合或以其交链作用^[11,12]使红细胞膜成分的结构改变, 丧失功能, 从而继发溶血, AchE 灭活。福尔酸钠清除 $\cdot OH$ 而抑制脂质过氧化, 减少 MDA 生成。继而抑制了红细胞 Hb 的释放及 AchE 的灭活。由此可以推想, 在临床缺血性疾病及各种氧自由基诱导物中毒之组织损伤的防治中, 使用福尔酸制剂, 应能收到较好的效果。

参考文献

1. Arking R, Free radical theory. In: Biology of aging 1991, Prentice Hall, USA P304-310
2. Bulkey GB, The role of oxygen free radical in human disease processes. Surgery 1983, 94, 407
3. 曾述之等, 黄腐酸钠对大鼠组织细胞脂质过氧化的影响, 腐植酸, 1990, 2, 9
4. 曾述之等, 福尔酸制剂对氧自由基作用的研究, 中国药理学杂志, 1994
5. Wilber KM, The thiobarbituric acid reagent as a test for the oxidation of unsaturated fatty acids by various agents. Arch Biochem 1949, 24, 305
6. Stocks J and Dormandy TI, The susceptibility to autoxidation of human red cell lipids in health and disease. Brit J Haematol 1972, 23, 713
7. Rice-Evans C and Baysal E, Iron mediated oxidative stress in erythrocytes. Biochem J 1987, 244, 191
8. Ellman GL, Courtney KD, Andres V, A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. Biochem phar—

macal 1961 7:88

9. Brownlee NR, Huttner JJ, Pangana-
mala RV, Role of vitamin E in glutathione in-
duced oxident stress: Methemaglobin, lipid per-
oxidation and hemolysis. J Lipid Res 1977, 18:
635

10. Goldstein BD, Searle AJ, Wilson RL, The susceptibility of red cell acetyl-
cholinesterase to radiation induced free radi-

cals. Arch Biochem Biophys 1980, 201:235

11. Mukai FH, Goldstein BD, Mutagenici-
ty of melonaldehyde, a decomposition product
of peroxidized polyunsaturated fatty acids.
science 1976, 191:868

12. Hochstein P, Jain SK, Association of
lipid peroxidation and polymerization of mem-
brane protein with erythrocyte aging. Fed Proc
1981, 40:183

(来源: 腐植酸, 1994, 3: 3-6+7)

含服 FA 治疗口腔炎症溃疡出血 105 例 疗效观察

朱新生
(中国人民解放军海军总医院)
王尔川
(中国人民解放军第 316 医院)

梁柳林
(北京冶金医院)
张桂芳
(武汉长江航运局医院)

薛燕玲
(北京医科大学)
杨祥菊
(河南医科大学)

摘 要

在 FA 治疗胃肠道炎症溃疡出血安全可靠的基础上,几家医院协作用 FA 治疗口腔炎症溃疡出血,也取得了安全高效的结果。把口服 FA 改为含服 FA 的同时,把疗效从 91% 提高到 95.2%,总有效率提高了 4.2%,没有发现任何毒性与不良反应。

自 1990 年起,我们几家医院使用 FA 对口腔炎症溃疡出血病人治疗效果进行观察 105 例,用同一标准的药品制剂,统一的临床诊断标准。选择同样的用量用法和同一范围的适应症。对临床和门诊病人进行系统的疗效观察和随访,使用 FA 这样大规模的治疗口腔科疾患的论文还未见报导。我们这个项目的起因一方面是受到用 FA 治疗消化道炎症溃疡出血的启发^[1]。另一方面是我们在用 FA 治疗牙痛的过程中发现了 FA 对口腔炎症溃疡出血也具有良好的治疗效果,因此决定进行系统观察。现把我们观察的结果报告如下:

一、一般资料

本文所使用的 FA,全部符合张秀展、朱新生等发表的豫卫药准字 9088044 的质量标准^[2]。在观察的 105 例病例中,女性病人 63 例占 60%。男性病人 42 例占 40%;年龄最小的三个月,年龄最大的 83 岁;治疗时间最短的为四天全愈出院,治疗时间最长的为一个月。年龄分组情况为:12 岁以下的 19 例占 18.1%;13~14 岁 24 例占 13.3%;25~36

岁为 8 例,占 7.62%;37~48 岁为 7 例,占 6.67%;49~60 岁为 9 例,占 8.57%;61~72 岁为 21 例,占 20%;73 岁以上的病人为 27 例,占 25.7%。病按职业分组为工人 17 例占 16.2%;农民 15 例,占 14.3%;军人 33 例,占 31.4%;学生 21 例,占 20%;学龄前儿童 15 例占 14.3%;退休人员 21 例,占 20%。

二、观察方法和诊断标准

本文所选择的适应症概括为口腔炎症溃疡出血。其中也包括牙龈炎,牙周炎,牙槽脓肿,拔牙后出血和拔牙后伤口感染,口疮、单纯性龈缘炎出血,疱疹性口炎,阿弗它口炎,牙龈出血,溃疡性口炎等。临床的诊断标准统一为治愈出院后一年不复发者为治愈;一年内复发二次以下者为显效;一年内复发三次以上者为有效;治疗一个月以上仍有明显炎症、溃疡、出血三个症状之一者为无效。病人的用量用法统一使用每天三次,每次 20~30ml,在口内含 4~6 分钟后咽下。除了对每一个病人详细做病例记录外,一年以后对 105 例病人进行随访记录。

对口腔炎症溃疡出血也讨论制定了统一

的标准。凡是病人口腔红肿热疼有其中二项或只有其中一项但同时伴有白血球(WBC数 >8000)偏高或者是局部有脓肿的病例在临床诊断为口腔炎症,凡是病人有口腔粘膜有脱落、溃烂或破损的病例称之为口腔溃疡,并按其溃疡面积的大小进行分等级记入病例,凡是由口腔粘膜下出血,牙龈出血,单纯性龈缘出血以及拔牙后出血等在临床均诊断为口腔出血。在被诊断为口腔炎症溃疡出血的病人中我们选择比较典型的病例做为自愿受试者进行观察,在观察期间,自愿受试者的其它药物治疗一律停止,改用单独含服FA治疗。

三、分析讨论与结果

按照上述几项指标进行临床治疗结果评价,治愈47例占44.8%,显效39例占37.1%;有效14例占13.3%;无效5例占4.8%,总有效率为95.2%。与临床用FA治疗胃肠道炎症溃疡出血相比总有效率提高了34.2%^[3]。这主要是因为改进了用药方法,即采用含服的方法。直接内服FA药物在胃肠道被吸收后发挥全身作用,而采用含服的办法用药,既有药物在胃肠道被吸收的全身发挥作用;又有口含期间FA在口腔粘膜吸收发挥的直接局部作用。这种方法不仅提高了总有效率4.2%,同时也缩短了治疗过程。把过去治疗胃肠道炎症溃疡出血一个月一个疗程缩短到一周为一个疗程^[4]。这一点除了用药方法的改进之外,也许与口腔粘膜的再生和修复能力有关。

通过用1%FA对口腔炎症溃疡出血105例的疗效观察证明,FA可以作为首选药物在口腔科治疗炎症溃疡出血。它具有疗效高,没有副作用和不良反应的优点。

FA治疗口腔炎症溃疡出血的机理可能是:(1)通过提高病人机体的免疫功能而加快

溃疡面的修复和愈合^[5];(2)通过改善病人口腔血管的微循环和营养条件而增强了口腔的防病能力,使得口腔溃疡面加快修复和愈合^[6];(3)是FA本身的去腐生肌作用加快了口腔溃疡面的修复和愈合^[7];口含服的用药方法,通过不同的作用方式发挥FA的治疗作用,局部用药可以止血并使得疼痛立即消失或明显减轻,这都有利于药物进一步发挥作用。同时还改善了病人饮食和睡眠不便的条件,而口服后的全身用药从根本上对微循环障碍、免疫功能减退和失去平衡进行调整和改善,而得到更好的治疗效果。

是否口腔炎症出血的病人女性一定高于男性?是否老幼患者发病率明显偏高?口腔炎症溃疡出血发病的机理是否与人的内分泌有关?这些问题还无法做出结论,有待进一步研究。

参考文献

1. 朱新生、刘志发、郭秀芳,口服FA治疗胃肠道炎症、溃疡、出血病人289例疗效观察,腐植酸,1990,3,37~38
2. 张秀展、朱新生等,黄腐酸钠口服液质量标准,腐植酸,1991,4,52
3. 朱新生、刘志发、郭秀芳,黄腐酸钠289例与雷尼替丁50例疗效观察比较,腐植酸,1991,1,48~49
4. 朱新生,黄腐酸钠(FA)的生产试制及临床应用,腐植酸,1990,4,46~51
5. 朱新生,黄腐酸钠(FA)的生产试制及临床应用,腐植酸,1990,4,46~51
6. 袁中元、朱良湘、薛全福,黄腐酸钠对微循环的作用,江西腐植酸,1985,3,28~32
7. 朱新生,黄腐酸钠(FA)的生产试制及临床应用,腐植酸,1990,4,46~51

(来源:腐植酸,1994,3:20-21)

黄腐植酸钠治疗溃疡性结肠炎疗效 及对免疫功能影响

苏秉文

(北京市海淀医院)

摘 要

本文就我院 16 年来,经纤维结肠镜(下称纤结镜)并病理报告诊断的溃疡性结肠炎 Uicove Colitis(下称 UC)68 例。使用黄腐植酸钠 Fumid Acide(下称 FA)及对照治疗 8 周疗效:FA 组 46 例,有效率 91.3%,对照组 22 例,有效率 45.5%。两组一年期满随访到 FA 组 34 例,复发 3 例占 8.8%和对照组 20 例,复发 15 例占 75%。同步检测免疫指标结果:FA 组血清 IgG、M 总补体 CH₅₀与对照组比较无显著差异。但 FA 组 IgA、C₃ 和血色素各总量的增加与淋巴细胞转化率的改善优于对照组。作者认为 FA 对 UC 疗效较满意对人体免疫功能有调节作用。本文对 FA 作用机理与免疫功能影响进行讨论。

一、前言

UC 是一种常见病,近年来国内外发病率有增高趋势^{[1][2]},治疗本病的药物很多,但多数近期有效,远期效果甚差,且复发率亦很高。根据 FA 在临床治疗类风湿性关节炎、妇女会阴营养不良症、慢性湿疹、哮喘等病已取得较好疗效。在动物实验中,有促进伤口愈合、抗炎、抗过敏、延缓肠推进时间^[3],促进小鼠巨噬细胞吞噬功能的作用^[4]。故此,我院对 UC68 例进行了近、远期疗效观察和对免疫功能影响指标的测定,旨在评价 FA 治疗该病的确切疗效和对免疫功能的影响,为临床提供可靠数据及应用前景。

二、临床资料

1978 年~1993 年本院腐植酸专科门诊、和消化科门诊病人,具有腹痛、腹泻、粘液便或粘液血便,伴有不同程度肠外症状:消瘦、乏力、发热、贫血。少有患者便秘,经三次便培养、涂片找阿米巴和二周以上抗菌剂治疗无效者,均做纤结镜并行粘膜活体组织检查与摄像。结合病史排除菌痢、肠结核、血吸虫病,参照 1978 年全国消化会议拟定的标准^[5]确诊 68 例,随机分为二组:灌肠合剂组(对照组)、FA 组。二组性别、年龄、病程分布见表 1。

表 1 二组性别、年龄、病程分布

组别	男	女	年 龄(岁)		病 程 (年)		
			年龄距	平均范围	≤1	1—5	≥5
对照组	13	9	29—61	42.1	4	11	7
FA 组	28	18	32—62	42.8	7	24	15

表1可以看出,二组性别、年龄、病程分布相近。经卡方测定 $P > 0.05$ 。

三、药物与方法

1. 药物及配制

灌肠剂系本院协定处方——痢特灵1克、考的松25毫克、复合B8片、1%奴夫卡因20毫升,混合后加水至200毫升备用。

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

2. 治疗方法

二组病例均使用低压保留灌肠法,二组药液各为40毫升(水温37℃左右),每天灌肠一次,六天停灌一次,30次为一疗程,连灌8周,观察期间不加有关治疗药物。

四、观察指标

1. 二组治疗前后观察指标

1.1. 临床方面 腹痛、腹泻或便秘、腹鸣、腹部压痛、体重。

1.2. 检测方面 白细胞;

血色素;

纤维镜,光导 OlympusTB₂型 IT₁₀₀型。

病理检查,本院病理科承担。

血清免疫蛋白(IgG、A、M);本院检验科血清室,采用彩色单扩散板法。

总补体CH₅₀;本院检验科血清室,采用绵羊红细胞稀释法。

C₃;本院检验科血清室,采用单扩散板

法。

淋巴细胞转化率,与北京医科大学细胞研究室协作完成,采用T、B细胞体外培养用放射自显影法检测。

2. 二组随访观察指标

2.1. 临床方面 (1)停药一年未发生过下腹疼痛,大便正常;

(2)停药一年内发生下腹疼痛1~5次,大便正常,不影响工作,自觉不象发生了UC;

(3)停药一年内发生频繁腹痛1~30次,自觉象发生了UC。

以上3组内容是以家访或通信方式完成的,随访到的全部病例均进行纤维镜并行病理复查。

五、疗效评定标准

凡溃疡消失或仅留疤痕,且病理报告粘膜仅有少量淋巴细胞、单核细胞浸润者为愈合;

溃疡面缩小至1/2以上,病理报告可有轻度慢性炎为好转;溃疡大小无变化或增大增多,病理报告可见大量淋巴细胞和浆细胞或隐窝脓肿者为无效。

六、结果

1. 两组有效率

对照组22例,有效率45.5%;FA组46例,有效率91.3%,二组疗效比较见表2。

表2 两组疗效比较

组别	例数	溃疡愈合例数(%)	有效例数(%)	无效例数(%)	总有效率%	P值
对照组	22	3(13.6%)	7(31.8%)	12(54.5%)	45.5%	<0.05
FA组	46	32(69.6%)	10(21.7%)	4(8.7%)	91.3%	

通过表2看出,两组疗效相比,经统计学卡方测定处理 $P < 0.05$,提示FA组疗效(8

周治疗)优于对照组。

两组随访病例溃疡复发率,对照组15例

占 75%；FA 组 3 例占 8.8%，两组卡方测定亦有统计学意义 $P < 0.01$ ，揭示 FA 组随访 1

年溃疡复发率低于对照组。

2. 两组临床征象比较(见表 3)

表 3 两组治疗前后临床征象比较

临床征象	对照组		FA 组	
	治疗前例数(%)	治疗后例数(%)	治疗前例数(%)	治疗后例数(%)
腹痛	18(81.8%)	31(55%)	42(91.3%)	9(19.6%)
腹鸣	8(40%)	6(30%)	20(34.4%)	3(6.5%)
腹压痛	15(75%)	10(50%)	40(87%)	9(45%)
体重下降	8(40%)	8(40%)	9(45%)	18(39.1%)

通过表 3 可看出，两组腹痛腹泻或便秘、肠鸣比较，均有统计学意义 $P < 0.05$ ，腹部压痛和体重无明显差异 $P > 0.05$ ，提示 FA 组腹痛、腹泻或便秘、肠鸣改善均优于对照组。

两组随访一年下腹疼痛症状比较：无下

腹疼痛者 FA 组占 63%，对照组占 15%；一年内下腹痛 1~5 次者 FA 组占 28.3% 对照组占 40%；一年内下腹痛频繁 1~30 次，FA 组占 8.7%，对照组占 75%。

3. 两组检测指标结果(见表 4、5、6)

表 4 两组治疗对免疫球蛋白的影响

组别	例数	IgG $\bar{x} \pm SD(\%)$	P 值	IgA $\bar{x} \pm SD\%$	P 值	IgN $\bar{x} \pm SD\%$	P 值
正常人	50	125.7 $\pm$ 34.1		141.7 $\pm$ 27.6		174.2 $\pm$ 21.6	
			>0.05		>0.05		>0.05
对照组	22	139.6 $\pm$ 26.1		84.9 $\pm$ 12.7		192.7 $\pm$ 26.1	
			>0.05		0.05		>0.05
FA 组	46	128.3 $\pm$ 20.4		138.8 $\pm$ 24.9		190.4 $\pm$ 26.1	

通过表 4 可看出，两组免疫球蛋白相比，经统计学处理 IgA 值差异有显著性 $P <$

0.05，提示 FA 组 IgA 值总量有升高，对照组降低。

表 5 两组治疗对总补体和淋转细胞影响

组别	例数	CH ₅₀	补体		淋转细胞 $\bar{x} \pm SD(\%)$		P 值	B	P 值
			P 值	C ₃	P 值	T			
正常人	50	139.21 $\pm$ 20.62		2.16 $\pm$ 23.2		50-70		20-30	
			>0.05		>0.05		<0.05		<0.05
对照组	22	122.71 $\pm$ 31.52		84.4 $\pm$ 15.41		40.21		9.76	
			>0.05		<0.05		<0.05		<0.05
FA 组	46	121.06 $\pm$ 31.42		118.8 $\pm$ 23.23		58.14		15.24	

通过表 5 看出，两组补体相比，C₃ 经统

计学处理 $P < 0.05$ ，两组淋转细胞相比 T 细

胞、B 细胞有统计学意义 $P < 0.05$, 提示 FA 对照组。
组 C, 总量有增加, T、B 细胞值有改善且优于

表 6 两组治疗白细胞、血色素影响

组别	例数	白细胞总数 $\bar{X} \pm SD(\%)$	P 值	血色素总数 $\bar{X} \pm SD(\%)$	P 值
正常人	50	7280.5 $\pm$ 2193.16		13.1 $\pm$ 1.02	
			>0.05		>0.05
对照组	22	7154.2 $\pm$ 140.2		10.53 $\pm$ 1.01	
			>0.05		<0.05
FA 组	46	7862.4 $\pm$ 146.3		13.98 $\pm$ 1.44	

通过表 6 看出, 两组 WBC 总数相比经统计学处理血色素差异有显著性 $P < 0.05$, 提示 FA 对升高血色素优于对照组。

七、典型病例介绍

例 1, 史某某, 女, 44 岁, 某菜园农工, 自述左下腹痛三年, 便后疼痛加剧近一年。粘液糊便 8 个月, 偶带鲜血, 经纤维镜及活检证实为左半结肠溃疡, 溃疡面积大的约 $0.8 \times 0.8\text{cm}$ 、小的约 $0.4 \times 0.3\text{cm}$ 共二个, T 转化细胞 42.8%, B 转化细胞 7.6%, 白细胞总数 5300, 血色素 8 克, 经 0.5%FA 灌肠治疗 8 周, 复查纤维镜溃疡愈合, 病理报告为少许淋巴细胞浸润, 白细胞 8100 个, 血色素 10.5 克, T 转化细胞 62.5%, B 转化细胞 15%, 一年后随访复查无明显临床症状, 纤维镜复查溃疡无复发, 坚持全日工作。

例 2, 周某某, 男, 52 岁, 某大学人事处处长。因有慢性腹泻史, 工作过劳, 于 1989 年 3 月右下腹痛阵发性加剧, 伴有大量粘液血便、消瘦、乏力反复治疗症状时好时坏。1991 年初到本院就诊, 查血色素 6 克, 纤维镜并病理诊断为迴盲部溃疡检查 IgG194.7%mg、IgM162.4%mg、IgA80.7%mg, 经 FA 灌肠治疗 8 周, 复查溃疡愈合, 血色素 10.5 克、IgG138.6%mg、IgM96%mg、IgA156%mg

恢复正常工作。随访已四年仍无复发。

八、讨论

1. 本文报道的 UC68 例, 多为腹痛、腹泻, 为粘液便或粘液血便占 87%, 少有便秘占 5.8%, 消瘦、乏力、贫血为偶见仅占 2.9%, 经纤维镜检查为粘膜溃疡, 病理病变多集中在粘膜下层及肌层, 本文粘膜溃疡占 96.6%, 肌层溃疡占 3.3%。这与镜下取活体失误有关, 否则肌层溃疡检出率还会增高。本文诊断符合率接近文献报告^[2]。可供临床参考。

2. UC 发病率高, 治疗效果至今未能令人满意, 治疗药物虽多, 但能防止复发而远期疗效较好的药物尚少, 近代文献报道^[3]不少药物治疗 UC 年复发率大约在 20%~90%之间, 本文用 FA 灌肠治疗后随访一年溃疡复发率只有 8.7%, 止痛止泻效果达 96%, 而且 FA 药物资源丰富, 价廉易取, 无毒副作用^{[1][4]}使用方便。可做为治疗本病比较安全有效、复发率低的一种药剂。

3. 结肠镜的广泛应用, 为本病的诊断提供了有力的武器, 不但可以定位、定度、定期, 还有一定的定性意义。作者还通过纤维镜观察到, FA 与溃疡面接触后, 创面局部药液较集中, 似呈一层胶状保护膜, 从而可减少分泌

物的渗出,消除水肿,创面得到良好的血运供应,达到加速病损组织的修复能力。与FA具有胶体性能、抗炎收敛促进愈合效果是相符的^[7]。

4. FA治疗理论《本草纲目》^[8]记载“...腐朽之古木气味咸温无毒,主治心腹疼,止泻浓血,蜈蚣咬人,手足掣痛,不仁不随者煮汤饮之甚良,红煤煮水外敷去腐生新,收湿止痛”。这与当代FA的抗炎止痛、去腐生肌、脱敏^[9]等作用十分近似。近年来的研究已表明,FA对实验动物和人体有促进溃疡愈合的作用^[10],有延缓肠推进时间的作用^[6],临床应用FA治疗类风湿、会阴营养不良症、哮喘、慢性湿疹、消除运动员疲劳等也都有一定的疗效^[1]。本观察结果近、远期疗效均优于当前一般药剂,对调节人体免疫功能亦有良好的作用,体会到FA治疗某些免疫性疾病应用前景是广阔的。

5. FA的治疗机理^[11]:它是一种含芳香结构的有机弱酸,含有较多活性基团,能激活多种酶的活性,加强细胞内呼吸,促进组织新陈代谢、增强机体的抗病能力。有人认为FA能刺激肠粘膜内IgA的合成,造成外周血的IgA量下降^[16]。本文也测出FA组治疗后IgA值升高,这对保护粘膜、防止溃疡形成和愈合是个主要条件。又本文FA组疗效高于含免疫抑制剂的考的松为主成分的对照组。体现出FA对免疫的抑制作用,FA有较强的络合能力,整合能力^[7],起到清除肠道细菌毒素、腐败气体和有害物质等的作用,对消除腹胀很有益处。止痛作用机制复杂,可能与粘膜渗出减少,水肿消失,溃疡愈合解除肠痉挛所致,也有人报告^[11],FA能抑制前列腺素E的合成,因为前列腺素E是疼痛的媒介。

6. UC免疫异常,病理学检查可见病变组织中有大量淋巴细胞和浆细胞浸润,病变组织含有抗原抗体复合物和C₃沉积的结果造成血清C₃总量的下降^[12]UC做细胞培养

出现细胞毒作用,更加剧补体含量的下降,由此带来后果,导致肠组织的破坏、IgA减少,与本文检测结果相符。值得提及总补体CH₅₀影响不明显,有待进一步做工作。

UC淋巴细胞的作用——破坏结肠上皮,造成血清淋巴细胞转化功能低下^[13]。本文FA治疗T转化率提高34.3%及20.8%,B转化提高94.4%及72.6%,可看出FA对免疫功能的改善作用。作者曾观察FA治疗类风湿性关节炎患者T转化率提高而B转化率降低,哮喘患者T、B转化率降低。因为哮喘是一种变态反应疾病,病人处于自身免疫,FA治疗后T、B细胞转化率均下降说明机体免疫力恢复正常,类风湿性关节炎是自身免疫性疾病,由于体内产生了抗体,FA治疗后T高B低,说明FA抑制了体液免疫,从而,又看出FA对免疫的调节作用。

综上所述,黄腐植酸钠作为一种免疫调节剂可以对人体的免疫功能起调节作用。根据其临床疗效,为根治溃疡性结肠炎寻找出一种新的治疗方法。本文所述在国内外尚未见到报道。

在完成本观察工作中,得到北京医科大学细胞研究室、刘顶新教授和孟书聪老师的极大帮助,在此表示衷心的感谢。

参考文献

1. 李定国,全国慢性感染性肠道疾病,中华医学,1993;2(4)
2. 欧阳颖等:纤维结肠镜对溃疡性结肠炎诊断的作用和限度,内镜,1993;1(1)
3. 苏秉文等:风化煤黄腐植酸对类风湿性关节炎124例研究,江西腐植酸,1985;3
4. 曾述之等:风化煤黄腐植酸钠对小鼠巨噬细胞吞噬功能的研究,江西腐植酸,1987;2:22~23
5. 于仁吉等:风化煤黄腐植酸钠对大鼠肠推进运动的影响,生理学报,1984;1(1)
6. 黄孟权等:(汇编)疾病诊断标准汇编。

1984;5(4)

7. 张德和:风化煤腐植酸的结构表征,化学学报,1981;5(39)

8. 李时珍:《本草纲目》石部金石之三及土部

9. 林志彬:不同种类腐植酸抗炎作用研究,北京医学院学报,1981;2(7)

10. 李彦、苏秉文:风化煤腐植酸对大鼠实验性胃溃疡愈合病理形态学研究,江西腐植酸,1983;4:23~27

11. 陈正立:不同来源腐植酸对免疫功能影响的初步研究,化学学报,1979;4(10)

12. 周殿元等:不同原因的慢性结肠炎病

因前糖性研究。全国肠病学术讨论会论文汇编,1993;6、9

13. 李彦、王贵:风化煤腐植酸对T细胞免疫功能的研究,锦州医学院学报,1983;2

14. 张锦坤等:慢性溃疡性结肠炎的病因学研究,中华消化杂志,1985;2:68

15. 丁桂凤:黄腐植酸对免疫功能的影响,江西腐植酸,1988;4:28

16. 郭澄弘:我国腐植酸的药理学研究,江西腐植酸,1986;3:41

17. 杨永彰:炎症性疾患病因与发病机理,中华消化杂志,1981;1(4)

(来源:腐植酸,1994,3:14-19)

试验研究

黑龙江省桦川泥炭提取药用腐植酸的初步研究

祝亚勤

(黑龙江中医学院中药系)

徐传志

(黑龙江省腐植酸资源开发利用办公室)

一、概况

类型: 芦苇苔草型

含水量: 鲜 80% 左右, 自然干燥后(以不粘手为度) 49% 左右

水溶解度: 30% 左右

灰份: 30% 左右

水溶 pH 值: 5.8~6.0

二、性质研究

1. 元素分析

表 1 元素组成表

元素名称	碳(C)	氢(H)	氧(O)	氮(N)
含量%	67.5	3.80	24.56	1.60

2. 腐植酸分子量

表 2 分子量表

腐植酸类别	黄腐酸	棕腐酸	黑腐酸	总腐酸
平均分子量	398.86	980.60	1827.45	1068.97

3. 理化性质

表 3 性状表

性状	黄腐酸	棕腐酸	黑腐酸
状态	无定型粉末	无定型粉末	无定型粉末
颜色	黄色	棕色	黑色
气味	无嗅 味酸	无嗅 味酸	无嗅 味酸

4. 黄腐酸水溶液 pH 值的测定

用 pH 计测得的 FA pH = 3.0~3.5 (1×10^{-3} — 3.16×10^{-4}) 用电位滴定法求得计量点时的 pH 值为 7.6。

表 4 溶解性表

腐植酸种类	水	酸 (pH=1)	95% 乙醇	碱性
FA 黄腐酸	溶	溶	溶	溶
HyA 棕腐酸	溶解	溶	不	溶
HA 黑腐酸	不	不	不	溶

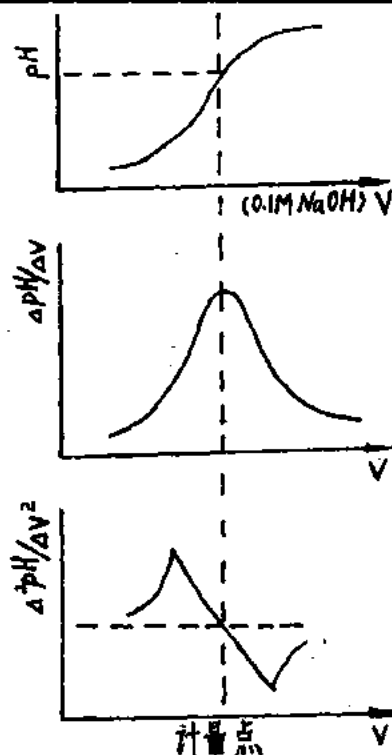


图 1 黄腐酸电位滴定

5. E_{445}/E_{485} 腐植酸的可见紫外吸收光谱用可见紫外分光光度计测 $A-\lambda$ 曲线
 $A_{445}=0.144$ $A_{485}=0.08$ $E_{445}/E_{485}=18$
6. 腐植酸的毒性分析
- 6.1. 重金属杂质限量检查

(1) 铅的检查

检查方法: 精称腐植酸钠 0.4039 克, 用于铅盐限量检查, 精称已恒重的 $Pb(NO_3)_2$ 0.7990g, 以 85 年药典制成 $10\mu g/ml$ 铅溶液。

依 85 年药典, 将腐植酸钠处理, 然后按要求同标准铅液在奈氏比色管中比色。结论: 标品颜色深于样品颜色, 说明样品含铅低于药典限量规定。

(2) 砷盐检查

精称腐植酸钠 3.0457g, 用于含砷盐限量检查, 将钠盐处理, 然后按 85 年药典要求配成 $1\mu g/ml$ 砷的标准溶液, 在研瓶中比较砷斑颜色。结论: 标准砷液形成的砷斑颜色明显深于被测样品, 说明样品含砷低于标准液。

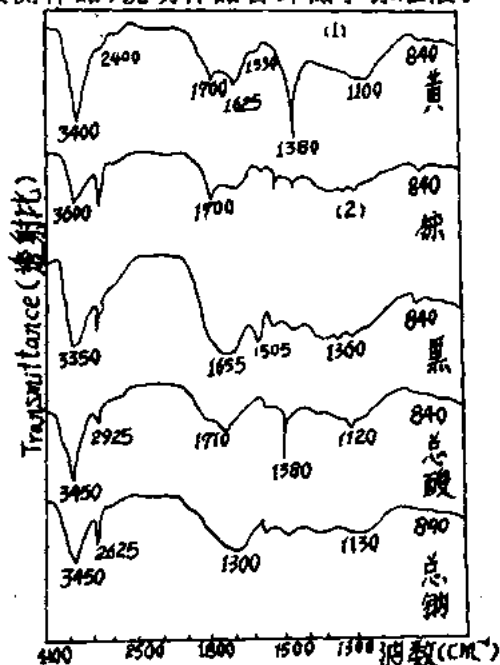


图 2 红外吸收光谱图

6. 放射性元素测定

本品不使测定仪本底脉冲数增加。

6. 3. 小鼠腹腔注射 $800mg/kg$ FA, 不引起死亡。

7. 光谱特征及分析

7. 1. 红外吸收光谱

取样品: FA (1) 棕腐酸 (2) 黑腐酸 (3) 总腐酸 (4) 总腐酸钠 (5) 约 2mg, 在红外灯下

KBr 压片后, 在 IR-408 型红外分光光度计上测定 $4000\sim650cm^{-1}$ 的红外吸收光谱。测定结果如图 2。

7. 2. 紫外吸收光谱

将 FA 样品配成浓度为 $6mg/100ml$ 的 $NaHCO_3$ ($0.01M$) 的水溶液, 在美国贝克曼公司 DU-7 型紫外分光光度计上测定, 测定范围 $200\sim400nm$, $212.5nm$ 有强吸收。

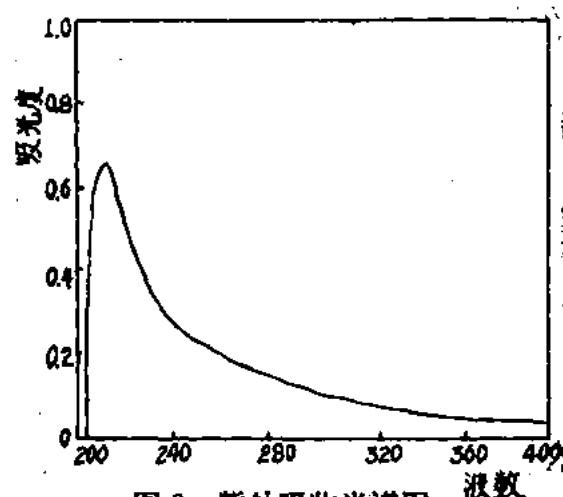


图 3 紫外吸收光谱图

7. 3. IR, UR 光谱分析

(1) $3400cm^{-1}$ 是 γ_{OH} , 峰宽而强, 系分子间形成氢键的缔合峰;

(2) $2900cm^{-1}$ 左右系 γ_{C-H} , 是饱和碳氢振动;

(3) $1710cm^{-1}$ 左右, $1652cm^{-1}$ 左右, 这是腐植酸最为特征的两个吸收峰, 它是反映棕黑腐酸化学结构上差别的主要标志之一, 后者属于共轭双键吸收, 它们的钠盐变成了宽峰, 棕腐酸前者强于后者, 而黑腐酸前者远小于后者 (几乎看不到)。

(4) $1000\sim1330cm^{-1}$ 为 C-O 特征吸收峰, 棕黑腐酸相仿, 吸收强度也相近。

(5) Fulvic acid δ_{CH_3} , $1380cm^{-1}$ 是甲基碳氢弯曲振动, 此峰是桦川泥炭所独有的, 峰形锐而强, 而桦川棕黑腐酸此峰很小, 且两者无显著区别;

(6) 桦川泥炭腐植酸及其盐, 皆有

840cm⁻¹的吸收,这说明“组合化学”体系中有 $R_1-C \equiv C-R_2$ 样的结构存在,此吸收是 -CH 非平面摇摆振动的吸收峰(ϵ 很好),而且从紫外光谱也有有力地证明了 200~230nm

有强吸收。此数据说明桦川腐植酸中含有较高组分的 $R_1-C \equiv C-R_2$ 化合物,这是桦川泥炭的又一独特之处。这很可能为桦川泥炭腐植酸的药理实验提供有价值的科学依据。

表 5 腐植酸钠微量元素含量

	Fe	Mg	Ca	Zn	Cu	P	Mn	TiO ₂	Al ₂ O ₃	K ₂ O	Co	Cr	V
X	8.531	0.414	1.524	0.687	0.263	55.138	11.99	0.705	0.567	85.00	0.509	0.20	0.865
SX	0.8211	0.0709	0.0452	0.0068	0.003	0.4817	0.744	0.526	0.300	0.560	0.821	0.766	0.040
CV	9.4	4.9	2.9	1.0	0.1	0.8	8.2	7.2	6.8	5.8	0.80	2.30	0.8
样品含 ppm/g	83.22	4.66	0.898	0.45	0.172	36.82	7.85	10.26	8.36	95.0	0.996	82.50	0.100

8. 氨基酸分析

将桦川泥炭粗粉,用水浸泡,过滤,滤液减压浓缩至 1ml,相当于 1~2g 泥炭,加 2 倍量乙醇沉淀去蛋白质、糖类等杂质,过滤,滤液浓缩至小体积,然后经过强酸性阳离子交换树脂柱。用 1mol/L NaOH 或 1~2mol/L 氨水洗脱、收集。

用新华滤纸,以 n-BuOH-HOAc-EtOH-H₂O(4:1:1:2)展开,用茚三酮试剂,喷后 110℃ 加热至显出颜色(紫色)。有氨基酸存在。

三、微量元素测定

仪器: Icp/6500 美国 PEPKIN-ELMER 公司

四、抑菌试验

〔药品检验报告单一〕

药品名称: 泥炭碱提取液

剂型: 液体制剂

检验项目:

杂菌 个/g 不可计

霉菌 个/g 超限

致病菌个/g 未检出

备注: 未经 Co₆₀照射的不同 pH 值,均超限(超规定限度百万倍,霉菌超规定限度 2~3 倍)

检验单位: 黑龙江中医学院中药厂

检验员: 吕秀莲

检查日期: 93. 5. 26

〔药品检验报告单二〕

药品名称: 泥炭醇提取液

剂型: 液体

检验项目:

杂菌 个/g 未检出

霉菌 个/g 未检出

致病菌个/g 未检出

备注: 经 Co₆₀照射后不同 pH 值,杂菌,霉菌均未检出。

检验单位: 黑龙江中医学院中药厂

检验员: 吕秀莲

检查日期: 93. 5. 26

Co₆₀照射单位: 黑龙江省物理研究所

五、结论

根据上述报告单可以看出,桦川泥炭中含菌量很高,需找出最佳抑菌条件。用 Co₆₀照射后虽然可以抑菌,但经含量测定分析结果表明,黄腐植酸含量降低。

抑菌试验结论:

经 L₉(3⁴)正交试验结果

因素: 溶剂、温度、pH

结果表明,药用腐植酸提取的关键是控制水醇比,当 pH 在 9.5 以上时,在常温情况下,杂菌和霉菌皆未检出。

(来源: 腐植酸, 1994, 4: 7-9)

黄腐酸钠治疗上消化道大出血

郭训礼 郭延少 郭淑英 丁善甫¹

河南省濮阳县两门镇卫生院

李某，男，36岁，干部。1992年11月16日晚急诊入院。患者罹患慢性胃疼3年，西医诊为浅表性胃炎。素喜饮酒，酒后胃疼加重。本次发病前因饮酒过量，下午即感脘腹胀满隐痛，恶心欲呕，始吐出咖啡色液体及食物残渣，继呕鲜血及暗红色血块，状如喷射，计11次，约1000ml。诊见面色苍白，头昏目眩，冷汗出，表情淡漠，疲乏无力，心慌气短，声音低弱，胃中灼热，腹胀满疼痛，口干，口渴，口臭，四肢发凉，舌红苔黄腻，脉沉细数无力。体查：体温37.6℃，脉律110次/min，血压10.8/8.1KPa，心律齐，心尖区可闻及收缩期Ⅱ级吹风样杂音，腹软，胃脘部压痛明显，肝脾未触及，肠鸣音亢进，实验室化验检查：血红蛋白70g/L，红细胞 $2.2 \times 10^{12}/L$ 。诊断：上消化道大出血。处方：①爱茂尔注射液2支，封闭足三里、内关穴。②黄腐酸钠15g，新鲜冷水1500ml溶化后口服。③右旋糖酐500ml，706代血浆500ml，复方氯化钠注射液500ml，5%葡萄糖注射液500ml，维生素C注射液3g，维生素B₆注射液200mg，辅酶A注射液100单位，ATP注射液40mg，10%氯化钾注射20ml静脉输入。药后未再呕血，3小时后改为每次口服0.25%黄腐酸钠水溶液25ml，6小时1次，6天后大便潜血试验阴性，40天后经胃电图、X光钡餐造影检查，胃内未发现任何病理变化，随访一年半未见复发。

讨论 黄腐酸钠色黑，性寒凉，味微咸，质粘。功可清热解毒、止血、抑制胃酸分泌、促进胃粘膜和胃粘膜肌层生长，促进溃疡面愈合，扶正祛邪，提高机体免疫能力，又有活血化瘀镇静止疼，消炎、消肿，去腐生肌，调整胃肠机能等作用。佐大剂量鲜冷水，助血管收缩而加速止血。

临床观察，黄腐酸钠对实热型、虚寒型消化道出血均有良好疗效，没有明显效果差异。故不需辨证分型。

因胃的空腔大，尤其是胃底及高位出血，必须以大剂量黄腐酸钠水溶液口服，并嘱患者平卧，左右翻转，使药液充分接触溃疡面及伤口，并借其粘滞性及止血功能，方奏奇效。

因黄腐酸钠色黑，口服量大，个别病人看见易反胃呕吐。需在服药前用爱茂尔2支，封闭足三里、内关穴，以防服药时呕吐，而导致呕血加重。

为防止消化道出血患者发生出血性休克，在口服黄腐酸钠止血的同时给以补充血容量，根据情况需要也可输新鲜全血，以利于出血后机体康复。另外它有消炎控制感染的功能，所以治疗时不需加用抗菌素。

黄腐酸钠是一种新药，它的用法、口服剂量没有明确规定，有时量少效果好，有时量大效果好。另外治疗同一种病，因其产地不同，则作用相反，所以它的适应范围，功能及所治病类还需临床实践中探讨，它的药理作用和用量还需进一步观察总结。

根据临床实践观察的结果，个别病人口服大剂量黄腐酸钠溶液后30分钟易出现寒战、发冷现象，肌肉注射654-2针剂10mg后20余分钟，即可自行消失。

板蓝根的栽培与采集

李 煜 郑州化肥厂医务所

板蓝根为二年生草本植物，主根深长可达5~30cm，根外皮浅灰黄色。茎直立，可达50~100cm高。根出叶丛生，叶片较大，长椭圆形，基部呈匙状，茎生叶互生，渐上渐小，叶片基部箭形，半抱茎。

阔总状花序，花小，直径3~4mm，无苞，花

(来源：河南中医药学刊，1994，6：50)

黄腐酸与大鼠肝细胞微粒体的相互作用*

张法浩 李 蓉 许善锦 王 夔

(北京医科大学药学院, 北京 100083)

关键词 黄腐酸、微粒体、自由基

我们已报道过黄腐酸(Fulvic acid, FA)可引发大鼠肝细胞产生活性氧自由基^[1], 并导致生物体的氧化性损伤^[2]. 但是, 作为一种外源性物质, 黄腐酸在细胞内怎样转化, 通过何种机制引发肝细胞产生内源性活性氧物质, 尚不清楚. 一般认为, 外源性物质多是通过肝细胞内氧化-还原酶体系进行生物转化, 进而产生活性氧物质. 而此类酶体系多存在于线粒体或微粒体中. 本文以大鼠肝细胞线粒体和微粒体为研究对象, 研究了黄腐酸与微粒体、线粒体的相互作用过程, 并探讨了产生活性氧的可能机制.

1 材 料 和 方 法

1.1 实验材料

还原性辅酶 II(NADPH)购自 Sigma 公司, 二硝基四氮唑蓝(NBT)购自华美公司, 超氧化物歧化酶(SOD)为中国科学院生物物理研究所产品, 其它均为国产分析纯试剂. 黄腐酸(FA)由中国科学院生态环境研究中心提供, 实验用 Wistar 大鼠由北京医科大学实验动物部提供.

1.2 实验方法

(1)肝细胞线粒体和微粒体的分离制备. 选择 180—250g 雄性 Wistar 大鼠经连续 3d 腹腔注射苯巴比妥钠(75mg/kg·d), 禁食 16h 后, 断头处死. 取出肝脏, 参照文献[3]方法分别制备线粒体和微粒体, 并按 Lowry 法^[4]测定制备的线粒体和微粒体蛋白含量.

(2)氧自由基检测. 在磷酸缓冲溶液(50mmol/L, pH 7.4)中分别加入微粒体或线粒体(1.0mg 蛋白/mL), 37℃ 温育 5min. 加入 NADPH(1.0mmol/L)后用 NBT(50μmol/L)还原光度法测定超氧自由基($\cdot O_2^-$).

(3)紫外差谱. 将微粒体(1.5mg 蛋白/mL)加入缓冲溶液(50mmol/L Na_2HPO_4 , 0.10 mol/L NaCl, pH 7.4)中, 制成微粒体悬浮液. 用 UV-260 分光光度计分别记录加入 FA 前后和加入 NADPH 前后的紫外吸收差谱.

(4)ESR 谱. 分别在有氧和无氧(通 N_2 密闭)条件下使微粒体(1.0mg 蛋白/mL)与 FA(25×10^{-6})温育(37℃)2min, 加入 NADPH(1.0mmol/L)后用 BRUKER ESP-300 型波谱仪记录 ESR 谱.

2 实验结果

2.1 活性氧自由基的产生

图 1 是微粒体或线粒体与 FA 作用体系中的 NBT 还原产物量 (A_{560}) 的时间变化曲线。由图 1 可见, 反应体系中的 NBT 可被还原, 并且在加入超氧化物歧化酶 (SOD) 后, 可明显地抑制 NBT 的还原。提示 NBT 是被反应体系中产生的超氧阴离子 ($\cdot O_2^-$) 所还原。说明微粒体和线粒体在 FA 的作用下, 有活性氧物质产生, 同时也证明微粒体的活性氧产生量远远高于线粒体。

表 1 反应体系中活性氧相对含量^{a)}

反应体系	微粒体	线粒体
完全体系 ^{b)}	100±11.4	15.7±5.6
+SOD(50 μg/mL)	37.8±18.0	6.8±3.5
- 微粒体(线粒体)	8.5±8.0	4.0±4.0
-NADPH	8.2±8.0	8.0±4.5
-FA	14.8±5.1	5.6±3.2
+ 咪唑(1.0 mmol/L)	56.5±8.5	9.8±3.0

a) $n=4$, 数据为 $\bar{X} \pm S_x$ 。b) 完全体系中含有 1.0mg 蛋白/mL 微粒体(或线粒体), 1.0mmol/L NADPH, 25×10^{-6} FA。其它反应体系均在完全体系的基础上加入或除去一种物质。

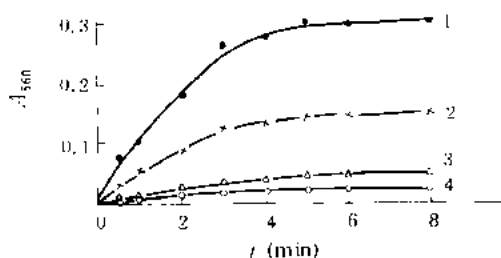


图 1 NBT 还原产物量与时间关系曲线

1 为微粒体 (1.0 mg/mL) + NADPH (1.0 mmol/L) + FA (25×10^{-6}), 2 为微粒体 + NADPH + FA + SOD (50 μg/mL), 3 为线粒体 (1.0 mg/mL) + NADPH (1.0 mmol/L) + FA (25×10^{-6}), 4 为线粒体 + NADPH + FA + SOD (50 μg/mL)

另外, 表 1 列出了各反应体系用 NBT 还原光度法测定的活性氧相对含量的结果 (按 FA 和 NADPH 同时作用于微粒体所产生的活性氧为 100 计算)。

由实验结果可见, 只有 FA, NADPH 和微粒体同时存在的反应体系 (完全体系) 才可产生大量的活性氧物质, 除去 FA, NADPH 和微粒体 3 种组分的任 1 种只产生很少或可忽略量的活性氧。另外 2 个值得注意的结果是, 线粒体产生活性氧的能力非常显著地低于微粒体, 提示 FA 引发肝细胞产生活性氧的部位主要在细胞内的微粒体; 咪唑明显地抑制微粒体产生活性氧。

不同浓度的 FA 及不同来源的 FA (大骨节病区和非病区的 FA) 在 NADPH 存在下与微粒体作用产生活性氧的相对量也有明显差异 (表 2), 这一结果与我们细胞实验的结果^[1]是一致的。

表 2 FA 浓度和来源与微粒体产生活性氧含量的关系^{a)}

FA 浓度 ($\times 10^{-6}$)	5.0	15	25	35	50
病区 FA	14.5±3.7	57.0±6.4	100±11.4	117±13.5	123±11.2
非病区 FA	13.6±4.0	24.5±9.5	53.0±12.7	59.8±10.3	62.9±3.2

a) $n=4$, 数据为 $\bar{X} \pm S_x$ 。

2.2 FA 与细胞色素 P-450 的作用

已知咪唑作为细胞色素 P-450 的中心铁离子的 1 个结合配体, 可抑制细胞色素 P-450 的电子传递功能^[9]。本文的咪唑可抑制微粒体产生活性氧的结果提示大量存在于微粒体中的细

胞色素 P-450 可能参与了 FA 的生物转化。由 FA 与微粒体作用后的紫外差谱(图 2)可见, 在 $\approx 380\text{nm}$ 有一峰, 在 $\approx 420\text{nm}$ 有一谷, 提示 FA 与微粒体中的细胞色素 P-450 分子发生了结合作用^[6], 并与加入的 FA 浓度呈正相关。

另外, 在 FA 与微粒体体系中加入 NADPH 并通入 CO 气体可见 450nm 处出现还原态 P-450 与 CO 结合的特征吸收峰(图 3), 而未加 FA 的体系中未见 450nm 处出现强吸收峰。提示与 FA 结合后的 P-450 更易被 NADPH 还原。

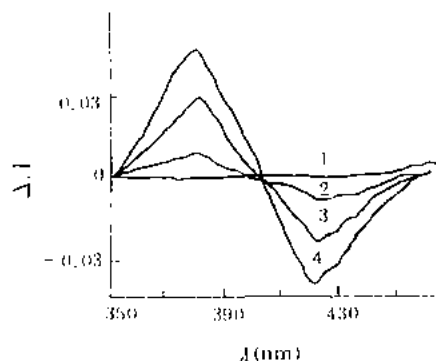


图 2 FA 与微粒体作用的差谱
1 为基线, 2 为加入 15×10^{-6} FA, 3 为加入 25×10^{-6} FA,
4 为加入 50×10^{-6} FA

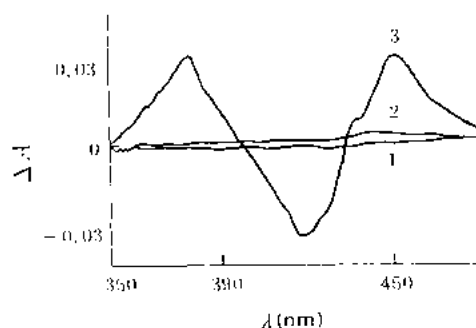


图 3 NADPH 与微粒体作用的差谱(测定前通入 CO)
1 为基线, 2 为微粒体中加入 NADPH, 3 为微粒体中加入 FA 和 NADPH

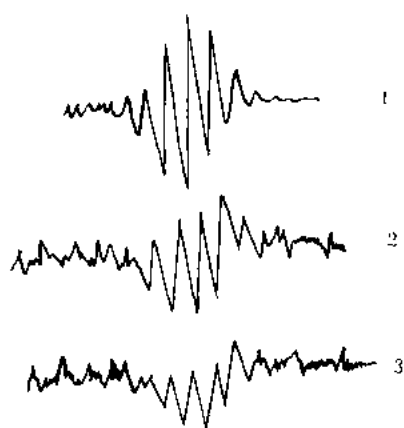


图 4 FA、微粒体及 NADPH 反应体系的 ESR 波谱
1 为无氧条件下反应 5min, 2 为有氧条件下反应 2min, 3 为
有氧条件下反应 5min

2.3 ESR 谱与半醌自由基

由 FA 与微粒体及 NADPH 反应体系所测得的 ESR 谱(图 4)可见, 有半醌自由基信号出现, 并在无氧条件下可保持信号较长时间(10min)恒定, 但在有氧条件下, 信号强度较弱并随时间降低。说明在 NADPH 存在下, 与微粒体中 P-450 结合的 FA 可被还原活化为半醌自由基, 活性较强的半醌自由基又可进一步与分子氧作用而呈不稳定状态。

3 讨 论

微粒体和线粒体是已知的肝细胞内可发生氧化还原作用的 2 个主要亚细胞组分, 在外源性物质的分解、生物转化过程中起重要作用。本文的结果说明, 黄腐酸(FA)主要与微粒体作用而产生活性氧自由基, 咪唑能抑制活性氧产生的结果提示了细胞色素 P-450 参与了 FA 的转化的可能性。进一步的实验证明, FA 与微粒体中细胞色素 P-450 发生了结合, 并使低自旋态的 P-450 转化为易被 NADPH 还原的高自旋态。半醌自由基的产生可能是还原态的 P-450 分子将单电子转移给已结合在其分子上的 FA, 使含醌式结构的 FA 还原的结果。生

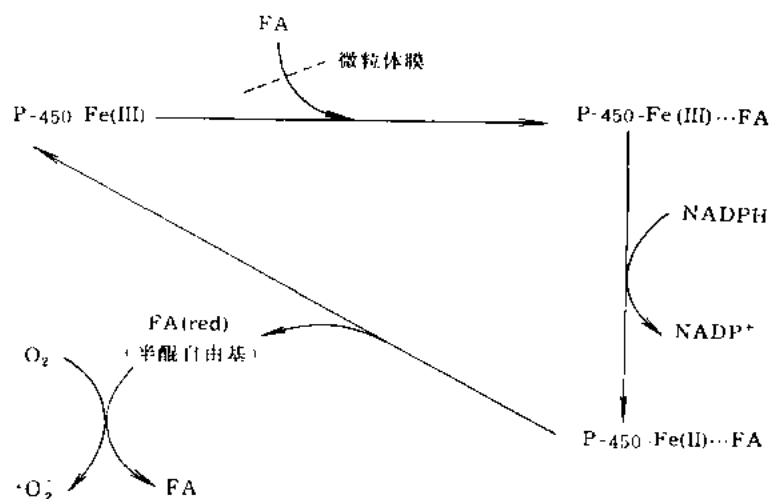


图5 FA与P-450相互作用及产生活性氧的过程

成的半醌自由基在无氧条件比较稳定而在有氧条件下不稳定的结果说明活性较强的半醌自由基可与分子氧发生反应,而活性氧自由基可能就产生于半醌自由基将单电子再转移给分子氧的过程中。

综上所述,黄腐酸与微粒体相互作用并产生活性氧自由基的可能机制如图5。

参 考 文 献

- [1] 张法浩等, 科学通报, 1993, 38(13): 1235.
- [2] Zhang, F. H. et al., *J. Environ. Sci. (China)*, 1991, 3(4): 48.
- [3] Won, W. D. et al., *Appl. Environ. Microbiol.*, 1976, 31: 576.
- [4] Lowry, O. H. et al., *J. Biol. Chem.*, 1951, 193: 265.
- [5] Testa, B., Jenner, P., *Drug. Met. Rev.*, 1981, 12: 1.
- [6] Gibson, G. G., Tamburine, P. P., *Xenobiotica*, 1984, 14: 27.

(来源: 科学通报, 1994, 20: 1896-1899)

腐植酸和自由基与地方病

I 大骨节病、克山病与腐植酸和自由基

郑宝山 余孝颖 邢春茂¹ 孙天志² 马恒之²
黎秉铭 邹申清 张 干³ 王 学 夏雅娟²

(中国科学院地球化学研究所)

腐植酸是环境中界于无机物和有生命物质之间的一类物质,它不仅参与了环境中一系列与人类生存有关的过程,而且与人类的健康有密切关系。由于分析设备和技术的巨大发展,长期以来难以解决的腐植酸测定分析问题逐步得到解决,在这种情况下,腐植酸类物质与许多地方性疾病的关系问题的研究正在逐渐深入。

克山病和大骨节病是典型的生物地球化学性、地方性疾病。大量研究证实,低硒和高腐植酸是它们病因中的重要因子。

1 发现克山病、大骨节病病情与病区饮水和环境腐植酸的含量间呈正相关

远在本世纪初,我国人民已注意到饮水中腐植酸与大骨节病的关系^[1]。1924年原苏联学者对病区饮水进行化学分析时发现,大骨节病病情与水中动植物分解产物含量和水的氧化能力有关。本世纪40年代到60年代日本学者对大骨节病进行了一些研究,认为病区物质是饮水中的阿魏酸和对香豆酸^[2]。1972年又有日本学者否定这一观点^[3]。

林年丰等发现克山病区饮水平均羟基腐植酸含量为0.18mg/L,而非病区和病区非致病饮水中仅为0.08mg/L,差异显著。大骨节病区饮水中腐植酸的含量与病情呈对数正相关关系^[4]。谭见安、李继云^[5]、张学林、王宗义^[6]、吴敦虎^[7]等

人得出了类似的结论。

中国科学院生态环境中心彭安教授等人对大骨节病与腐植酸的关系问题进行了连续的研究。通过考察和试验,他们建立了使用树脂(CDX-102)提取水中腐植酸类物质的方法,对病区和非病区水土中的腐植酸进行了红外、紫外、荧光和可见光的光谱研究,并用凝胶色谱测定了分子量分布图^[8]。

医学工作者在腐植酸的病理毒理方面开展了研究。辽宁省基础医学研究所王维哲等人与吉林省地方病第二研究所尚柯等人,在永寿县大骨节病联合考察时采用聚酰胺柱提取再用碳酸钠溶解,将水中腐植酸分为强酸性和弱酸性两部份,比较了它们对离体人胚软骨细胞的作用^[9]。此后的工作证实病区致病井水的腐植酸总量和阿魏酸、对香豆酸含量均高于非致病井水,而且病区非病区饮水中腐植酸的强酸性组分阿魏酸含量间有显著差异;发现自病区饮水中分离出的腐植酸在50ppm时即对人胚软骨细胞有损害作用,富里酸的作用明显强于胡敏酸。在同一浓度时病区饮水中腐植酸毒性大于非病区^[9-10]。

2 发现克山病、大骨节病的病情与病区粮食饮水和环境中的硒的含量偏低有关

有关克山病与大骨节病的病情与病区硒的关系文献甚多,并为研究者们所熟知

1 内蒙古自治区地方病防治办公室 2 内蒙古自治区地方病防治研究所 3 中国科学院广州地质新技术研究所

本处不再赘述。

3 证实克山病、大骨节病病区的环境特征为高腐植酸和低硒

内外环境中腐植酸和硒之间都表现出拮抗和相互抑制的作用。

中国科学院环境化学研究所白迺琳采用聚类分析、主成分分析、因子分析等多元统计分析方法对永寿县饮水的化学成分和大骨节病发病率间关系进行分析,结论为饮水低硒、高腐植酸是导致大骨节病病情加重的重要因素,而且两者为相互独立的致病因素。在以腐植酸和硒为两个独立变量做出的二维病情分布模式识别图上,病区为高腐植酸低硒,轻病区为低腐植酸低硒,非病区为低腐植酸高硒。正确归类率分别为87%和90%^[11]。

彭安等人发现大骨节病区土壤中80%以上的硒及土壤水提液中30~96%的硒以有机结合态形式存在,并主要结合于土壤腐植酸类物质。病区饮水中硒不仅低而且80%以上与有机物结合。动物饲料中加入腐植酸,则硒的吸收明显受阻。环境中腐植酸的存在降低了硒的生物有效性^[12-13]。

任淑芬、张学林等人使用红外光谱进行分析,提出饮水中硒进入腐植酸结构中成键 $\text{Se}=\text{O}$ 、 $\text{Se}-\text{H}$ 结合,在偏酸性还原环境条件下,硒为胡敏酸所固定^[14]。曹静祥等对不同硒水平地区的数百份土壤总硒、土壤水溶性硒、pH值和腐植酸总量进行测定,证实土壤水溶性硒与pH值呈显著正相关,与腐植酸含量呈负相关^[15]。

1988年张占元等人将试剂腐植酸和亚硒酸钠注射于小鼠腹腔,证实亚硒酸钠可以抑制腐植酸的毒性,提高体内谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性^[16]。

彭安等人使用自永寿病区饮水中提取的黄腐酸对小白鼠、发光杆菌T₃变种和人胚软骨细胞进行了试验,发现硒和黄腐酸间有拮抗作用^[17]。

4 认识到克山病和大骨节病都与自由基的危害作用有关

腐植酸是重要的外源性自由基物质,硒是体内重要的自由基清除剂 GSH-Px 的主要组成部分。

1983年李芳生、韩从等人根据病区儿童血液中 GSH-Px 、LPO、游离脂肪酸、红细胞质膜的总脂、总磷脂和各主要磷脂的组成分析结果,最早提出了生物膜的过氧化损坏问题,认为这是大骨节病的病理机制^[18]。

1985年华中理工大学徐辉碧等人运用电子自旋共振技术直接观察到硒化合物对生物膜磷脂之一卵磷脂经紫外辐射产生的脂质过氧化物自由基的清除作用^[18]。

由胜志等人报导,用大骨节病病区粮食并在饮水中加入病区饮水中提取的富里酸的饮水喂养大鼠6周后,脂质过氧化物不仅没有升高,反而显著下降^[19]。1990年王维哲等进一步报导在同样实验条件下,大鼠血液、心脏、肝脏肌肉中 GSH-Px 活力显著下降,除肌肉外,超氧化物歧化酶(SOD)活力显著升高,肝脏、心脏脂质过氧化物(LPO)增多,心肌中减少。动物补硒后, GSH-Px 、LPO趋于正常,但已升高的SOD改变极少。在人工培养液中加入硒,软骨细胞生长加快,数量增多;加入 H_2O_2 ,细胞受到损害、瘦小、数量减少,分裂能力下降;如在加入 H_2O_2 前加入硒,则 H_2O_2 造成的损害减轻或不发生^[20-21]。

彭安等人建立了水中自由基浓度的测定方法,发现病区饮水中自由基的浓度高于非病区。从自由基因子值来看,它们与文献中报导的水中黄腐酸相近,具有半醌自由基基团结构^[22]。张学林等证实了饮水的自由基浓度与腐植酸含量呈显著正相关^[18]。彭安等人提出大骨节病的腐植酸和自由基致病机制。认为病区水中腐植酸和

污染粮食的真菌病毒是致病因子。硒和V_E、V_C、SOD等抗氧化剂可以提高人体抗自由基损伤的能力，都是保护性因子。病区居民中保护性因子不足，致病因子大量存在，导致大骨节病的发生^[23-24]。

1991年他们在动物实验中长期给大白鼠注射黄腐酸，发现骨头颜色及自由基信号与注射剂量呈正相关，荧光光谱、紫外光谱及凝胶色谱对骨组织提取物的研究表明，黄腐酸可沉积于大白鼠骨组织之中。骨中的自由基是腐植酸中的醌式、酚式化合物在分子中或分子间平衡的产物。这种半醌自由基偶联于NADPH（烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐的还原态，亦称辅酶Ⅱ的还原态）和氧的反应形成氧自由基，损害软骨细胞和基质中的胶原大分子，认为这是腐植酸引发大骨节病的机制^[25]。

1993年王子健等报导，病区饮水中黄腐酸对体外培养的鸡胚软骨细胞的损伤行为和羟基自由基类似。加入病区饮水中提取的黄腐酸后，鸡胚软骨中脂质过氧化反应增强丙二醛反应物增加83%，还原型GSH—Px下降33.8%，因此认为病区黄腐酸的损伤作用与脂质过氧化有关^[26-27]。

王夔等人也研究了自由基和黄腐酸对软骨细胞的损伤效应，提出了不同的大骨节病病理过程。他们认为该过程为：

（1）外源性自由基源腐植酸、霉菌毒素等引发软骨细胞异常；（2）异常软骨细胞合成并分泌异常细胞外基质；（3）在异常基质中发生异常生物矿化；（4）异常生物矿化造成骨骼异常；（5）自由基同时导致软骨细胞坏死^[28]。

总结起来，大多数学者承认腐植酸是克山病、大骨节病致病因子中的一个，但对具体的机理则有不同的观点，主要有以下几种：

（1）环境中的腐植酸降低了硒的生物可利用性，从而使人体的有效硒摄入量

不足^[29]。

（2）进入人体的腐植酸可以拮抗硒使其不能发挥正常的生理作用。

（3）腐植酸是一种外源性自由基物质，可以直接造成人体内生物膜的过氧化损害。

（4）做为外源性自由基源的腐植酸导致软骨细胞异常、细胞外基质异常和骨矿化异常，并造成骨骼异常。

（5）在氧自由基的作用下，心肌线粒体内膜结合酶必须界面脂组分的心磷脂和酶活性降低，从而导致克山病急发乃至急死^[30-32]。

在腐植酸与克山病和大骨节病之间还有一些关键性问题尚未解决。就大骨节病而言，许多动物实验证实病区粮食可导致实验动物的过氧化损害，病区粮食自由基浓度高于对照区，但是粮食不易为腐植酸所污染或经由粮食人能摄入的腐植酸数量甚少，生物可利用性甚低，这是饮水中腐植酸导致大骨节病理论难以解释的。低硒和高腐植酸既可导致大骨节病又可导致克山病，这说明对这两种疾病一定存在着至少一个其它致病因子，它导致自由基危害的靶器官不同，因而引起不同的疾病。这些致病因子至今不明。这些问题应当是今后研究工作的重点。

参 考 文 献

- 1 刘建封，长白山江岗志略，1908：141
- 2 流泽延次郎，日本の力——ケ病の研究，日本：靖方书店，1970。
- 3 杨建伯，等，中国地方病防治四十年，第1版，北京：中国环境科学出版社，1990：55
- 4 林年丰，医学环境地球化学，第1册，长春：吉林科学技术出版社，1991
- 5 中共中央地方病防治领导小组办公室编，永寿大骨节病科学考察文集，第1版，北京：人民卫生出版社
- 6 张学林，等，克山病病区水土环境中有机物研究，中国地方病学杂志，1992；11（5）：291
- 7 吴敦虎，等，吉林省土壤中腐植酸和水溶性富里酸分布特征与大骨节病关系的研究，环境科学学报，

- 1987; 7 (2) : 166
- 8 彭 强,等: 硒与腐植酸的拮抗作用. 中国科学B辑 1986; 6 : 835~841
- 9 王维哲,等. 大骨节病区饮水中腐植物组分对软骨细胞结构和功能作用的研究. 实用地方病学杂志, 1986; (1) 46
- 10 尚 柯,等. 饮水中腐植酸与大骨节病关系的探讨. 中国地方病防治杂志, 1986; 2 (2) : 91
- 11 白通琳. 大骨节病区饮水数据多元统计分析. 中国地方病防治杂志, 1987; 2 (2) : 95
- 12 彭 安,等. 硒与腐植酸的拮抗作用. 中国地方病学杂志, 1985; 4 (5) : 267
- 13 王文华,等. 大骨节病区环境中的有机物. 中国地方病防治杂志, 1990; 5 (1) : 9
- 14 任淑芬,张学林,等. 腐植酸与硒作用机理初步研究. 中国地方病防治杂志, 5 (1) : 34
- 15 曹静祥,等. 土壤PH值与腐植酸对水溶性硒影响的研究. 中国地方病防治杂志, 1984; 8 (1) : 74
- 16 张占元,等. 硒与腐植酸对实验小鼠存活期及谷胱甘肽过氧化物酶的影响研究. 中国地方病防治杂志 1988; 4 (5) : 299
- 17 徐明秋,等. 硒与腐植酸拮抗作用II软骨细胞实验. 第二届生物无机化学学术讨论会论文集, 长春: 1986
- 18 张罗平,徐辉碧,等. 华中工学院学报, 1985; 13 (3) : 99
- 19 由胜志,等. 大骨节病区饮水与腐植酸对动物过氧化物的影响. 中国地方病防治杂志, 1989; 4 (4) : 213
- 20 王维哲,等. 大骨节病的有机物病因及作用机理. 中国环境科学, 1989; 9 (3) : 191
- 21 王维哲,等. 大骨节病区环境中有机物的生物效应研究. 中国地方病防治杂志, 1991; 5 (1) : 15
- 22 彭 强,杨春林. 大骨节病区饮水中自由基的测定. 环境化学, 1988; 7 : 10
- 23 彭 安. 大骨节病三种病因说间的关系初探. 中国地方病防治杂志, 1987; 2 (3) : 151
- 24 彭 安,等. 大骨节病自由基机制研究. 中国地方病防治杂志, 1990; 5 (1) : 28
- 25 杨春林,等. 腐植酸对大白鼠骨组织影响的研究. 环境科学, 1990; 11 (8) : 11
- 26 王子健,等. 大骨节病区黄腐酸对体外培养鸡胚软骨组织糖氨多糖代谢及脂质过氧化物的影响. 中国地方病防治杂志, 1993; 8 (6) : 339
- 27 王子健,等. 羟基自由基对鸡胚软骨组织糖氨多糖合成的影响. 中国地方病学杂志, 1993; 13 (2) : 77
- 28 王 颢,等. 自由基引发的软骨细胞异常基质异常矿化异常——大骨节病理生化过程初探. 中国地方病防治杂志, 1990; 5 (1) : 5
- 29 王子健,等. 大骨节病区水土中有机物对硒存在形态和生物有效性的影响. 环境科学, 1991; 12 (4) : 86
- 30 王 凡,等. 克山病病因发病机制研究. 中国地方病防治杂志, 1990; 5 (6) : 363
- 31 李芳生. 自由基氧应激与克山病——膜疾病. 中国地方病学杂志, 1992; 11 (2) : 29
- 32 李芳生,等. 克山病的三个基本致病因子及其相互关系. 中国地方病学杂志, 1992; 11 (4) : 240
- 33 李光秋,等. 克山病病区饲养动物自由基代谢紊乱性质的研究. 中国地方病防治杂志, 1993; 8 (6) : 327

(1994年5月5日收稿)

(来源: 内蒙古地方病防治研究, 1994, 4: 4)

微循环障碍的药物治疗

Drugs Therapy on Microcirculatory Disturbance

□文/袁申元*

微循环的功能、形态和代谢的完整,是维持人体器官正常功能的重要条件,研究直接参与组织细胞物质交换的微循环变化规律,不仅可了解疾病发生发展机理,更重要的是可为临床分析病情、辅助诊断和指导疾病的防治。40年来国内外的研究表明,许多疾病都伴有不同程度、全身或局部、急性或慢性微循环障碍,面对这些信息的发现,启发临床医师对疾病防治的观念发生转变,除坚持各种疾病传统治疗的同时,还可应用改善微循环障碍的药物作为必要的辅助,以提高疗效、缩短疗程、避免复发。微循环障碍治疗药物种类极多,现择要简述。

1 天然中药类

我国传统的“活血化瘀”中药,都具有改善微循环的作

*北京市同仁医院微循环糖尿病科,邮政编码 100005

表1 栀子对实验各组大鼠脏器血流量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	各脏器血流量指数			
	胰	肝	胃	小肠
正常盐水组	2.60±0.34	3.20±1.26	2.19±0.42	2.81±1.31
正常栀子组	3.84±2.02 ¹⁾	5.44±1.27 ²⁾	2.80±1.68	3.64±1.93
胰炎-盐水组	1.47±0.66 ³⁾	2.23±0.72 ¹⁾	1.04±0.49 ²⁾	1.40±0.58 ¹⁾
胰炎-栀子组	2.55±0.61 ¹⁾	2.84±0.51 ³⁾	1.48±0.51 ¹⁾	2.39±0.62 ¹⁾

注:与正常组比:1) $P<0.05$, 2) $P<0.001$, 3) $P<0.01$;与胰炎-盐水组比:1) $P<0.01$, 2) $P<0.05$, 3) $P<0.001$

用,因其种类不同,作用的侧重面和机理有一定差别。薛全福,等应用微血管血流速度自动测量系统观察丹参、川芎具有明显解除微血管痉挛、使血流速度显著增快的作用,血流量迅速增加,从而改善组织微循环灌注^[1]。当归对微循环障碍的改善作用比较温和,次于丹参和川芎。有报导大黄亦具有活血化瘀功能。贾玉杰等认为清热利胆中药栀子可防止实验性急性出血坏死性胰腺炎的胰、肝、胃、小肠血流量的下

降,并使正常大鼠上述脏器血流指数呈一致性增高(表1),以肝、胰增加最多,提出梔子可用于治疗肝病和急性胰腺炎的科学依据,也为临床微循环领域探索清热解毒中药对微循环障碍的研究揭开了序幕^[2]。

2 提纯的中药

2.1 654-2

为改善剂型、提高药物疗效,将天然中药用现代先进技术提取、纯化,获得多种改善微循环障碍药物,知名度最高的是从山茛菪碱中提取的654-2。30多年来,基础及临床学家大量研究表明此药有多种功能,其作用机理的探索,已从细胞水平向亚细胞及分子水平发展。现已公认的作用有(1)活跃和疏通微循环、改善血液流变行为,它能对抗儿茶酚胺引起的血管痉挛,抑制粒细胞和血小板的聚集,抑制TXA₂的合成,其作用环节可能是血栓素合成酶;它还具有减轻内皮细胞损伤,减少微血管的渗漏,保护红细胞膜,增加红细胞变形能力和降低血粘度。(2)改善细胞代谢、保护细胞功能。生物膜是物质、能量和信息的总传递和变换的场所,钙离子在细胞内积聚,是细胞损伤的重要环节。有研究表明654-2可激活细胞钙泵活性,加快细胞内钙离子转运出细胞外的速率,使细胞内游离钙浓度降低,血管平滑肌细胞松弛。莨菪类药也能保护溶酶体和线粒体,稳定这些细胞器的生物膜。此外,它对部分抑制内毒素对脂质过氧化的刺激,防止细胞的衰老和死亡有一定作用。(3)改善心功能作用。通过解除内源性儿茶酚胺引起的体循环小动脉和肺循环小动脉的痉挛,从而降低心脏的前后负荷。该药又能增加心肌营养性血流量,并有一定的扩张冠状动脉作用^[3]。在有爪蟾蟾胚胎神经和肌肉培养细胞上,以斑片钳技术研究654-2对乙酰胆碱受体通道的作用。发现它在微板电流和单通道水平上都有明显的可逆性阻断作用,完全阻断神经肌肉接点的剂量,654-2明显小于阿托品和东莨菪碱,说明654-2有较强的抗N型乙酰胆碱作用^[4]。由于654-2具有上述多方面的药理作用,使它成为治疗微循环障碍的基本药物。

此外,随着临床药理学的发展,另一些药物亦很有前途。

2.2 黄腐酸钠(Sodium Fulvate, SF)口服液

它是中药乌金石的有效成分,与其它中药一样,因产地不同,其生物学活性差别悬殊。河南巩义制药厂生产的药用黄腐酸钠有很好的改善微循环作用,用去甲肾上腺素使金鼠标鼠类造成微循环障碍模型,滴加黄腐酸钠1min后,细动脉血流速度立刻增快,毛细血管内流速开始增快时间比细动脉稍延迟2~3min,细静脉流速增快比毛细血管更晚(见表2)。此药同样能作用于因去甲肾上腺素所致微血管口径痉挛、血流量锐减等情况。表2可见各参数于用药后口径恢复正常、血流量明显增加,毛细血管数全部恢复至用NA前的正常水平^[5]。实验证明此药能明显增加小鼠心肌营养性血流量^[6]及沙土鼠脑血流量。此药属中药范畴,其突出优点为(1)对血管内血流有“活血”作用,一旦血液在病理情况下流出血管(即出血时),其止血效果甚好,(2)无任何毒副作用。

2.2 心脑血管舒通

葵藜甾体皂甙又名心脑血管舒通(简称Tss),已发现该药具

表2 黄腐酸钠对金鼠标鼠类微血管流速的影响^[5]

	用NA前	NA后		给药后					
		10min	1min	3min	5min	10min	20min		
微动	SF	0.60±0.10	0.26±0.03 ¹⁾	0.30±0.03 ²⁾	0.35±0.04 ¹⁾	0.35±0.03 ¹⁾	0.39±0.08		
脉	(8)	0.05	0.06	0.11±0.13	0.13±0.14	0.14±0.17	0.17±0.05		
毛	NS	0.65±0.06	0.04	0.02	0.04	0.05	0.05		
细	SF	0.39±0.08	0.04±0.03	0.16±0.07	0.18±0.06 ¹⁾	0.23±0.06 ¹⁾	0.20±0.04		
血	(8)	0.08	0.03	0.07	0.06 ¹⁾	0.06 ¹⁾	0.09±0.05		
管	NS	0.32±0.05	0	0	0	0	0.05		
微	SF	0.43±0.02	0.19±0.10	0.24±0.05	0.25±0.02	0.23±0.05	0.43±0.07 ¹⁾		
静	(8)	0.02	0.05	0.10	0.05	0.05	0.07 ¹⁾		
脉	NS	0.36±0.03	0.11±0.03	0.14±0.07	0.21±0.07	0.20±0.06	0.15±0.05		
	(6)	0.03	0.03	0.04	0.07	0.06	0.05		

注:组间比较:1) $P<0.05$, 2) $P<0.005$, 3) 表中括号内为动物只数

有增加cAMP、cGMP的含量,增加抗凝血酶Ⅲ的活力,降低TXB₂,抗自由基等作用,也有报道它能改变血液流变性、使聚集的红细胞解聚、增强红细胞变形能力和改善微循环的作用。柴旦等以大鼠造成慢性常压缺氧形成红细胞变形性及流变异常和肺动脉高压、右心室肥厚后2周,再给予心胸舒通5mg/100g·日2周,大鼠各实验参数比较,结果表明,心胸舒通可明显治疗慢性缺氧大鼠肺动脉高压、右心室肥厚的各项指标,使其达到或接近正常水平。它对不同切变率下全血粘度均较缺氧组明显减低,但仍未达到正常对照组水平^[7,8]。该药对血液流变性的改善是降肺动脉高压的机理之一,此药除临床广泛用于心脑血管病及微循环障碍性慢性病外,今后对肺动脉高压、肺心病患者的预防和治疗有广阔的应用前景。

表3 心胸舒通对常压缺氧2周后大鼠肺动脉高压诸参数的影响

	对照组 (n=10)	常压缺氧组 (n=12)	心胸舒通组 (n=8)
平均肺动脉压(kPa)	2.99±0.41	3.69±0.47 ¹⁾	2.85±0.43 ²⁾
平均右室压(kPa)	3.38±0.53	4.61±0.83 ¹⁾	3.47±0.54 ²⁾
右室重/左室小室间隔重	0.28±0.04	0.40±0.08 ¹⁾	0.33±0.03 ³⁾
RBC(10 ¹² /L)	9.13±0.45	12.21±2.61 ¹⁾	9.33±2.13 ³⁾
血球压积(%)	39.84±2.94	53.22±4.02 ¹⁾	47.12±5.67 ³⁾

注:与对照组比:1) $P<0.005$;与缺氧组比:2) $P<0.005$, 3) $P<0.05$

2.3 天保宁(Taponin)

天保宁是在国内6911(银杏叶片)的基础上,以国际现代先进提取技术,参照国际银杏制剂的质量标准,借鉴国外药理和临床的研究结果研制成的新药,其制剂在法、德、美、瑞士、瑞典、荷兰、比利时等国均已已有产品,1982年(法国)、1984年(前西德)均跃居心血管系统药品产量第一位。我国银杏叶出口占中药材首位,其中浙江康恩贝制药公司已研制成制剂,其质量符合国际标准,已有出口。

天保宁的主要成分为黄酮甙类和银杏苦内酯(Ginkgolide),前者以清除氧自由基而具有治疗作用,后者具有选择性拮抗血小板活化因子(Platelet activating factor, PAF),PAF是迄今所知最强的血小板活化剂,导致血小板聚集和血栓形成,可收缩冠状动脉,减少冠脉血流量,还可刺激白细胞、血管内皮细胞产生氧自由基,使细胞膜脂质过氧化,致细胞膜损伤死亡。浙江医科大学附属第二医院脑血管病研究室的资料证明,冠心病者口服天保宁1月后,红细胞SOD活性明显升高和血浆过氧化脂质、红细胞过氧化脂质含量都明显降低($P<0.01$,表4)。天保宁清除自由基作用主要依赖于银杏总黄酮甙,其母核中含有还原性羟基功能基团,可直接清除和捕捉自由基,对自由基起一种氢原子供体的作用而终止自由基连锁反应链,阻止自由基反应的病理性质加剧^[6]。银杏叶提取物除银杏总黄酮甙外,另一成分为银杏内酯,柏基(1984,法)发现银杏内酯为强血小板活化因子PAF拮抗剂,PAF拮抗剂是1980年代以来国际上新药研究开发的热点,体外试验证实PAF诱导兔血小板聚集所需剂量约为ADP的1/1 000,丹参能使ADP诱导的血小板聚集有明显解聚作用,但对PAF诱导的血小板聚集的解除作用较差;而天保宁剂量以丹参1/1 000给药,对ADP及PAF诱导的血小板聚集都有十分明显的解聚作用。总之,天保宁已肯定的药理作用有:①具有高效的拮抗PAF引起的血小板聚集、微血栓形成和脂质代谢紊乱的作用,是天然的特异性PAF受体拮抗剂。②清除自由基的生成,抑制细胞膜脂质过氧化,提高红细胞SOD活性,防止内皮细胞受损。③增加红细胞变形能力,降低血液粘度,改善微循环障碍。④对心脑血管代谢及微循环有良好的作用^[7]。

表4 天保宁的抗自由基作用

	对照组 (n=60)	治疗组(n=76)	
		治疗前	治疗后
E SOD U/g·11b	2013.75±187.24	1845.31±67.97 ¹⁾	1936.49±76.81 ^{2,3)}
P LPO umol/L	11.52±1.83	12.63±1.02 ¹⁾	11.81±0.98 ^{2,3)}
E LPO nmol/g·11b	32.64±3.31	35.11±1.72 ¹⁾	33.15±2.04 ^{2,3)}

注:与对照组比:¹⁾ $P<0.01$,²⁾ $P<0.05$;与治疗组自身比:³⁾ $P<0.01$

2.4 东菱精纯克栓酶(DF-521)

新型强效单成分溶血栓微循环治疗剂,以单组分、纯度高而优于蝮蛇抗栓酶。主要作用是增强纤溶系统活性、改善血液流变性,间接使溶栓作用快速、有效,但治疗中要防止和警惕出血!国内正在进行系统的临床研究。

3 西药类

3.1 胰激肽释放酶(又称血管舒缓素, Kallikrein)

是一种蛋白水解酶,广泛存在于哺乳类动物和人的组织中,其中胰腺含量最高,故从猪胰中提取,制成制剂(简称TPK)。TPK在体内作用于激肽原(Kininogen)而释放出激肽(Kinin),激肽能扩张血管、毛细血管,使血管平滑肌舒张,

改善微循环和调节血压;它也是一种活化因子,能激活纤溶酶原成为纤溶酶,后者可使不溶性的纤维蛋白水解成可溶性小肽,从而有利于血栓溶解,作用比尿激酶缓慢。国外1970年代已开始研究并用于临床,国内由常州生物化学制药厂研制并生产,经上海、南京、江苏、四川、河南、北京等30多个研究单位及医院研究及应用后发现该药有以下作用:

3.1.1 对微循环的影响 TPK能改善小动脉痉挛,扩张毛细血管,降低全血和血浆粘度,是治疗微循环障碍的良药。我院微循环糖尿病科对确诊为I型糖尿病患者,除给降血糖药外,加用TPK,3次/日,每次112IU(2片),初步发现给药前甲襞微积分值 7.86 ± 0.63 ,治疗2月后降为 5.27 ± 0.35 ($P<0.01$),血流速度由治前 0.23 ± 0.02 mm/s,升为 0.33 ± 0.02 mm/s($P<0.01$)。江苏省中医药研究所对39例冠心病者用TPK治疗后,血液粘度明显下降(表5),实验证明对大鼠肠系膜微循环有明显改善作用。

表5 冠心病患者TPK治疗前后血液粘度的影响($\bar{x}\pm s$)

	治疗前	治疗后	P 值
红细胞压积(%)	44.5±4.7	42.3±4.2	<0.05
全血比粘度	4.61±0.92	4.06±0.53	<0.01
血浆比粘度	1.78±0.08	1.71±0.14	<0.05

3.1.2 对血压的影响 德国学者观察到TPK可使高血压病人服药2周后血压开始下降,8周后血压下降最满意。并使此类患者24h尿前列腺素E₂排出量明显提高。华西医科大学附属医院第一院内科以TPK治疗40名高血压病患者,其收缩压治前平均 22.3 ± 2.7 kPa,治后为 18.7 ± 2.4 kPa,舒张压治前为 14.3 kPa,治后为 12.0 kPa,收缩和舒张压二者 $P<0.001$ 。在降压的同时症状好转很明显。

3.1.3 对心脏的影响 TPK对小动脉和微血管有扩张作用,将会减轻心脏后负荷。王道生等以小剂量、中剂量及大剂量观察TPK对犬左室心功能的影响,结果发现小剂量TPK 0.01mg/kg时具有对心脏正性肌力作用,而大剂量0.5mg/kg TPK,可使血压下降,有一定负性肌力作用,对豚鼠和家兔离体心脏灌注,也发现能增强心脏收缩力、减少心肌耗氧量。

3.1.4 对脑血管的影响 据初步研究,TPK对缺血性脑血管病有较好的疗效,总有效率为93.8%或90.66%。其作用机理①经TCD证实TPK使颈动脉和椎动脉的血流量增加,②推测为可使脑微循环改善。有人正在这一领域作深入研究。

总之,此药口服方便、无副作用,药效肯定,可广泛应用于高血压病、缺血性心脑血管病及周围血管病,笔者更重视其对缺血性眼底血管病及肾微循环障碍的治疗作用。

3.2 钙通道阻滞剂(CaA)

第一代CaA是异搏定Isopitin和心痛定Nifedipine,后者属于二氢吡啶类CaA,其作用主要是阻止钙离子内流,防止细胞内钙超负荷,因为细胞内Ca²⁺是促进氧自由基产生的重要因素,故血管平滑肌细胞Ca通道的阻滞,可使血管痉挛解除而具有降血压作用,但此类药对心脏有负性肌力作用,心衰患者要慎用。

第二代CaA药种类很多,除选择性作用于一定脏器外,

逐渐向长半衰期发展。其共性为具有降血压作用,故亦可改善微循环障碍。其中尼莫地平主要作用于脑血管,尼群地平(nitredipine)主要扩张外周动脉血管,属长效CaA。陈顺存等研究认为小剂量尼群地平可选择性作用于肺循环而治疗肺动脉高压^[2],它对冠状动脉血管作用弱。尼卡地平(Nicardipine)是二代CaA的典型代表,具有对血管组织选择性强而对心肌组织选择性差,故对全身和冠脉有较强的扩血管作用,它可增加冠状动脉血流量,减少全身血管阻力,其负性肌力作用很弱而能增加心输出量。此外氨氯地平(Amlodipine)是每天只服一次的新一代CaA,具有突出的血管选择性而对心肌收缩力无影响,对轻、中度心衰及肾功能受损者也无禁忌,是目前最理想的CaA,推测对微循环障碍有效,但这方面文献较少,值得进一步研究。

表6 血管紧张素转换酶抑制剂药物种类和特点

	ACEI 类型	每日剂量	降压作用	治疗心衰	轻中度肾损害
Captopril 卡托普利	第一代	25mg, 3次/日	++	+	慎用
Enalapril 依那普利	第一代	5~10mg, 3次/日	++	++	慎用
Enalapril 悦宁定	第二代	2.5~5mg, 3次/日	+++	+++	可用
Cilazapril 抑平舒	第三代	2.5~5mg, 1次/日	+++	+++	可用

3.3 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)

是一类很有前途的降压药物,其作用机理是抑制血管紧张素转换酶,阻断血管紧张素Ⅰ形成血管紧张素Ⅱ,后者是强力的血管收缩剂。ACEI药物、近年来发展很快,共同具有三方面主要作用:①减少外周血管系统阻力。②对心脏能增加心脏输出量,保持心率,保持心肌收缩力。③对肾脏有益,能增加肾血流量,保持肾小球滤过率。ACEI更新的主要目的是:①提高药物疗效,如第二代的依那普利作用强度是第一代开搏通的4倍。②向作用维持长的方向发展,如第三代的抑平舒能持续24h优异的降压效果,故每日服用一次即可。③加强防止高血压对心、肾、脑等重要器官的损害(表6)。其中第三代ACEI的抑平舒,可同时预防血管壁中层的增厚现象,阻断高血压、血管壁增厚与血管弹性降低三者间的恶性循环。悦宁定的研究表明可减轻左心室的前后负荷,提高左室射血分数和运动能力,可治疗并延长严重心力衰竭病人的生命,降低死亡率40%,缩短住院时间,提高生活质量。依那普利、悦宁定及抑平舒现已肯定为很有效的降压药,对心泵又有正性肌力作用,国外研究对微循环障碍有明显的改善作用,是西药中改善微循环障碍的又一类理想药物。其与中药类或中药提纯的诸药对微循环影响作用的比较,尚有待进一步研究。

参考文献

- 1 袁申元,薛全福,朱良湘,等.山莨菪碱、黄腐酸钠及活血益气中药对微循环影响的实验研究,见:陈文杰,等主编.微循环的理论和应用.北京:人民卫生出版社,1987.219.

- 2 贾玉杰,姜妙娜,裴注恺,等.栀子对大鼠出血坏死性胰腺炎早期内脏血流的影响.中国中药杂志,1993,18(7):131.
- 3 吴鑫荪,姚新民,杨国栋,等.莨菪类药物的临床药理作用.见:杨国栋,等主编.微循环障碍与莨菪类药物的临床应用.北京:人民卫生出版社,1989.167~181.
- 4 赵春林, Ron S, 刘传贵,等.山莨菪碱对乙酰胆碱受体通道的阻断作用.中国药理学报,1993,14(2):190~192.
- 5 吕式琪,袁申元,袁盛榕,等.黄腐酸钠对小鼠心肌营养性血流量的影响.北京医学,1984.
- 6 Clostre F. From the body to cell membrane: the different levels of action of Ginkgo biloba extract. Presse Med, 1986, 25(9):1529~1538.
- 7 Guillon JM, Rochette L, Baranes J. Effects of Ginkgo biloba extract on various in vitro and in vivo models of experimental myocardial ischaemia. La Presse Med, 1986, 25(9):1516~1519.
- 8 陈顺存,钟淑卿,侯一恕,等.尼群地平对猪急性低氧肺动脉高压和血流动力学的影响.中华医学杂志,1992,72(5):296~298.
- 9 Sharpe N, Murphy J, Smith H, et al. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Lancet, 1988.

本文收稿:1994-08-22 编辑:曾飞

(来源:微循环学杂志,1994,4:4)

黄腐酸抗心律失常的实验观察

白建平^① 于肯明 李月英 王淑华

(药理教研室)

摘要 这篇文章报道黄腐酸对实验动物的抗心律失常作用。结果表明黄腐酸能明显缩短由氯化钡诱发大鼠心律失常持续时间($P < 0.01$)。使乌头碱诱发大鼠心律失常出现时间推迟($P < 0.05$)。使氯仿诱发小鼠室颤发生率比对照组降低($P < 0.01$)能对抗肾上腺素诱发的心律失常作用($P < 0.05$)作用机制有待于进一步研究。

关键词 心律失常 黄腐酸

Esperimental Observation of humic Acid Antiarrhythmia

Bai JianPing, Yu Kenming, Li Yueying, Wang ShuHua

Abstract This article reports antiarrhythmic effects of humic acid in animal experiment Result prove that humic acid can shorten arrhythmic sustained time induced by Barium Chloride ($P < 0.01$), postpone occurrence of arrhythmic iduced by aconitine ($P < 0.05$) lower incidence of ventricular fibrillation induced by chlorform ($P < 0.01$), resis arrhythmia induced by adrenaline ($P < 0.05$). The machanism of effect remain to be reseach furtter.

Key words arrhythmia Humic acid.

黄腐酸(Humic acid)又称腐植酸,由自然界中植物残体腐介后产生。从1786年Acharad发现腐植酸以来,各国对其进行了大量的研究工作,在工农业,医学的实际应用方面取得了不少成果。据报道,黄腐酸有抑菌、消炎、抗病毒,抗肿瘤、抗溃疡病,抗煤粉尘致病等作用^[1~3]其对心脏的作用也有不少报道,但对实验性心律失常作用,国内外未见报道。本文报道黄腐酸在这方面的作用。

1 实验材料

药品:黄腐酸纳由大同利群制药厂提供,乌头碱系西德E·merck产品,其它药物均为市售医用品。

实验动物:由本校动物房供给。

2 方法与结果

2.1 对氯化钡诱发大鼠心率失常的影响

大鼠18只,体重150~200g,随机分为两

^① 白建平:女,40,讲师,大同医专药理教研室,037008

组。水合氯醛 0.4g/kg 腹腔注射麻醉后,记录正常心电图。然后分别静脉注射黄腐酸 20mg/kg (1%)或等量生理盐水,5min 后,分别由股静脉快速注射氯化钡 3mg/kg 引发大鼠心律失常,(主要表现为双相性室性心动过速)。结果给药组与对照组大鼠心律失常发生率分别为 56%与 100%($P<0.05$),心律失常持续时间分别为 0.85 ± 0.4 与 9.06 ± 3.5 分($P<0.01$),表明黄腐酸不仅可降低氯化钡所致大鼠心律失常的发生率,而且可明显缩短心律失常持续时间。

2.2 对乌头碱所致大鼠心律失常的影响

大鼠 18 只,体重 150~200g 雌雄兼用,随机分为两组。25%乌拉坦 1.25g/kg 腹腔注射麻醉后,给药组股静脉注射黄腐酸 20mg/kg (1%),对照组给等容积的生理盐水,5min 后股静脉恒速注射乌头碱 20 μ g/kg。结果两组均观察到室早、室速、房扑、房颤等心律失常,但药物组能明显推迟心律失常出现时间。给乌头碱后,心律失常出现时间,对照组为 1.83 ± 0.83 分,药物组为 3.53 ± 1.51 ($P<0.05$)。

2.3 对氯仿诱发大鼠室颤的影响

小鼠 20 只,体重 20~25g,随机分为两组,给药组腹腔注射黄腐酸 100mg/kg,对照组等容积的生理盐水。30min 后,将小鼠放入含有 1ml 氯仿棉球的 500ml 烧杯中,以后每换一鼠加 0.5ml 氯仿,当小鼠呼吸停止后,立即记录其 I 导心电图,观察有无室颤,计算室颤发生率。结果对照组为 70%,给药组为 10%($P<0.01$)。

2.4 对肾上腺素诱发家兔心律失常的影响

家兔 18 只,体重 2~3kg,雌雄兼用,随机分为两组,分别记录正常心电图。然后给药组耳静脉注射黄腐酸 5mg/kg (1%),对照组等量生理盐水。5min 后,分别由耳静脉快速注射肾上腺素 50mg/kg (0.01%)。观察两组动物室性异位节律发生率。结果对照组为 100%,给药组为 67%。两

组比较有显著性差异($P<0.05$),表明黄腐酸有明显对抗肾上腺素诱发心律失常作用

2.5 对大鼠正常心率的影响

大鼠 20 只,体重 150~200g,雌雄兼用,随机分为两组,乌拉坦麻醉后,给药组股静脉注射黄腐酸 20mg/kg,对照组等量生理盐水,通过心电图观察心率,对照组为 395.0 ± 21.5 次/分,药物组为 395.6 ± 19.2 次/分。两组比较,无显著性差异($P>0.05$)。

3 讨论

本文观察到黄腐酸能明显缩短由氯化钡诱发大鼠心律失常持续时间,使乌头碱诱发大鼠心律失常出现时间推迟,使氯仿诱发小鼠室颤发生率比对照组降低,有明显抗肾上腺素诱发的心律失常作用。提示本品在抗心律失常方面可能有一定价值,其药源广,价格低,应进一步研究,推广使用。据报道氯化钡,乌头碱诱发的心律失常与钠通道开放, Na^+ 内向电流增加有关,而肾上腺素诱发的心律失常与其兴奋 β 受体后,促进 Na^+ Ca^{++} 大量进入心肌细胞有关^[4]。提示黄腐酸的抗心律失常作用机理可能与其阻止肌细胞 Na^+ 或 Ca^{++} 内流,稳定细胞膜有关。详细机理,有待探索。

参考文献

- 1 陈详银,等.黄腐酸钠对角叉菜胶致胸膜炎作用的实验研究.生理科学,1988,(1):4~44
- 2 姜爱华,等.腐植酸治疗慢性外阴营养不良 100 例临床分析.实用医学杂志,1988,(1):12
- 3 刘玉莲,等.药用腐植酸钠治疗轻度烧伤.成都医药,1988,(1):47~48
- 4 张宝恒,等.药理学进展(心血管药理分册).北京:人民卫生出版社,1980,142~149.

(1994-03-02 收稿;1994-06-16 修回)

(来源:大同医学学报,1995,1:8-9)

北京风化煤腐植酸钠浴 治疗类风湿性关节炎 120 例疗效观察

苏秉文 王传业 张国欣
(北京市海淀区医院) (兴城铁路疗养院) (北京同仁医院)

近年来,腐植酸应用于医疗,国内外均有一些报导。国外泥炭浴对关节痛病、静脉炎等的治疗均收到良好疗效^[1]。国内对腐植酸的研究经动物实验也证明了它有明显的抗炎和调节机体免疫功能等作用^[10],而属于免疫性疾患并以炎症、疼痛和致残为特征的类风湿性关节炎迄今尚无理想的治疗方法。为此我们自 1982 年以来首次试用了北京风化煤腐植酸钠(以下简称腐钠)进行温水浴观察并初

步获得了一定疗效。结果汇报如下:

一、材料与方法

1. 一般资料

本观察病例为住院或门诊确诊治疗的共 150 例。其中腐钠组——住院病人 87 例,门诊病人 33 例,矿泉水加蜡疗组(对照组)——住院病人 30 例。年龄、性别、病程与病变分布见表 1。

表 1 患者性别、年龄、病程、病情分布

组别	例数	性别		年龄(岁)			病程(年)			病情(度)		
		男	女	14~ 34	35~ 50	51 以上	1~ 10	11~ 20	21 以上	轻	中	重
腐钠住院组	87	24	53	29	46	12	65	19	3	10	48	29
腐钠门诊组	33	10	23	2	9	22	25	7	1	8	20	5
腐钠对照组	30	11	19	7	15	8	23	6	1	10	18	2

由表 1 看出,一般分布多以中度病情 10 年内之中青年病人为多,各组情况相仿。

2. 诊断标准

参照美国风湿病学会(ARA)的 1964 年修订的诊断标准,即:

- (1)清晨有关节活动发僵;
- (2)关节有活动痛及压痛;
- (3)关节肿胀;
- (4)多关节肿胀(三个月内连续出现);
- (5)对称性关节肿胀;
- (6)皮下小结;

(7)有特征性之 X 线所见;

(8)类风湿因子阳性;

(9)关节液粘蛋白凝固试验不良;

(10)滑膜的特征病理组织所见;

(11)皮下小结的特征性病理组织所见。

以上 11 项标准具有 5 项以上者即可诊断为类风湿性关节炎。本病例符合该诊断要求并全部病例有 X 线诊断所见。

3. 药物与观察项目

3.1 药物:系采用北京杨坨矿腐植酸厂生产的斋堂风化煤腐植酸钠粉剂,经本院制

剂室提纯并参考国外褐煤提取物稀浆液用量和中科院化学所调配水浴药量方法。

3.2 浴疗方法:将 80 克腐钠粉剂放入 100 升水的浴盆中,水温控制在 38℃~40℃ (pH8)左右,令患者浸浴 20 分钟,每周 5 次,30 次为一疗程,依病情需要可连续浴疗至 2~3 个疗程。对照组采用兴城矿泉水加蜡疗法,要求同上。

3.3 观察项目:晨僵、疼痛、压痛、疲劳感恢复时间、关节肿胀、畸形、功能障碍、握力与 20 米步行时间检测;化验:血沉(魏氏法);类风湿因子(乳凝法),免疫球蛋白(琼脂单向扩散法)和尿十七羟固醇(醋酸正丁醇法)。

二、结果

1. 疗效标准

1.1 治愈——发热及全身症状消失;关节肿胀消失;可有残留的功能障碍(但非炎症

和肌紧张所引起)不再出现其它部位病变,各类化验基本正常;能恢复原职工作。

1.2 显效——发热消失,全身症状明显好转;关节红、肿、热痛症状基本消失;可有非可逆性关节肿大或肥大;关节内外均无新的病变。

1.3 有效——显效各条标准均有不同程度的改善,可见全身或局部的功能进步;能恢复部分原职工作。

1.4 无效——类风湿活动性及机能均无改善;患病关节症状复发或其它关节又发现新炎症;停浴一个月病情复发同浴前程度者。

2. 疗效结果

腐植酸钠(下称腐钠)腐钠二组与矿泉水加蜡疗组以症状、体征和化验检查比较其效果见表 2—7。

表 2 三组疗效比较

组别	例数	疗效				总有效率	
		治愈(%)	显效(%)	有效(%)	无效(%)		
腐钠住院组	87	— — — — 0	* 28 33.1	* 49 56.3	10 11	88.4	
腐钠门诊组	33	— — — — 0	* * 9 27.2	* * 19 57.6	5 15.1	84.8	
腐钠对照组	30	— — — — 0	1 3.3	16 53.3	13 43.3	56.6	

$\chi^2=12.37$ $P<0.01^*$ $\chi^2=4.31$ $P<0.05^{**}$

通过表 2 看出,腐钠住院组与对照组相比,经统计学处理 $P<0.01$,差异有非常显著性,即腐钠住院组疗效优于矿泉水加蜡疗组;腐钠门诊组与对照组相比,经统计学处理 $P<0.05$,差异有显著性,即腐钠门诊组疗效亦优于矿泉水加蜡组。且腐钠两组显著率也较高。

凡浴疗前服用激素药物者,浴中虽然药用有减量,但尚未达到完全停药者,按无效统

计之。

疼痛、肿胀、晨僵腐钠组与对照组相比, $P<0.01$,功能障碍腐钠组与对照组相比, $P<0.05$,从而看出腐钠住院组浴后症状改善人数多于矿泉水加蜡疗组;腐钠门诊组浴后症状改善人数亦多于矿泉水加蜡疗组的人数。且疼痛、肿胀、晨僵浴后改善的人数多于功能障碍改善的人数。

表3 浴疗前后临床征象比较

组别	例数	疼痛(人)		肿胀(人)		晨僵(人)		功能障碍(人)	
		浴前	浴后	浴前	浴后	浴前	浴后	浴前	浴后
腐钠住院组	87	87	42	72	23	71	31	71	49
腐钠门诊组	33	29	17	26	11	33	10	12	5
腐钠对照组	30	27	23	23	18	21	13	16	11

表4 各组“血沉”、“类风湿因子”化验比较

组别	例数	血沉>20mm/h		类风湿因子阳性	
		浴前	浴后	浴前	浴后
腐钠住院组	87	66	42*	68	50**
腐钠门诊组	33	28	21	26	20
腐钠对照组	30	19	18	25	25

$P<0.05^*$ $P<0.01^{**}$

通过表4看出,腐钠两组分别与矿泉水加蜡疗组比较均有统计学意义, $P<0.05^*$ 和 $P<0.01^{**}$,即腐钠两组的“血沉”浴后有显

著下降,类风湿因子效价有明显下降,除此还进行了免疫功能的有关方面测定,结果见表6。

表5 腐钠两组浴疗前后征象比较

观察项目	病例来源	例数	均值±标准差		P 值
			浴前	浴后	
早僵时间(分)	住院	71	313.6±34.9	108.1±18.8	<0.01
	门诊	31	未查	未查	
关节压痛数(个)	住院	87	16.5±1.0	8.4±0.9	<0.01
	门诊	28	7.0±0.4	2.8±0.3	<0.01
关节肿胀数(个)	住院	72	8.8±0.6	3.7±0.4	<0.01
	门诊	26	6.8±0.5	1.9±0.4	<0.01
关节功能障碍(个)	住院	71	9.0±0.5	5.8±0.7	<0.05
	门诊	12	5.0±0.5	3.1±0.1	<0.05
关节畸形数(个)	住院	65	5.0±0.5	4.6±0.4	>0.05
	门诊	16	2.8±0.1	2.4±0.1	>0.05
左手握力(磅)	住院	72	13.8±4.5	27.3±1.2	<0.05
	门诊	18	18.5±1.1	23.3±1.0	<0.05
右手握力(磅)	住院	72	18.0±1.1	23.4±1.0	<0.05
	门诊	18	18.5±1.0	23.5±1.0	<0.05
20米步行时间(秒)	住院	64	78.7±9.6	60.9±6.9	<0.01
	门诊	16	92.2±4.6	60.1±2.3	<0.01
疲劳恢复时间(分)	住院	68	497.7±46.1	143.1±12.1	<0.01
	门诊	18	753±12.0	259±5.5	<0.01

通过表 5 看出,腐钠两组浴疗前后自身征象比较,除关节畸形外,均有统计学意义,即腐钠浴疗可改善一些该组临床征象。

表 6 120 例腐钠组浴疗前后免疫球蛋白测定

免疫球蛋白	正常值 mg % ±标准差	浴疗前 mg % ±标准差	浴疗后 mg % ±标准差
IgG	1457±361	2900±580	1867±540
IgA	204±170	850±142	329±111
IgM	119±65	199±108	197±35

表 7 120 例腐钠组浴疗前后尿-17 羟固醇变化

尿-17 羟固醇 (人数)	正常值 mg %/24h	浴疗前 $\bar{X} \pm SD$ mg %/24h	浴疗后 $\bar{X} \pm SD$ mg %/24h	P 值
住院病人	5.5~12	7.344±0.41	9.39±0.32	<0.05
门诊病人	5.5~12	7.88±0.60	9.78±0.91	<0.05

浴前与正常值比较, IgG < 0.05; IgA < 0.05; IgM < 0.05。浴后与浴前比较, IgG < 0.05; IgA > 0.05; IgM > 0.05。即免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 浴疗前均高于正常值, P < 0.05, 浴疗后 IgG 比浴疗前下降 P < 0.05。

通过表 7 看出,尿 17 羟固醇浴疗后较浴疗前明显增高 P < 0.05,同时还对蛋白电泳进行了测定比较,两组的 X 线检查也进行了对比,经统计学处理,二项结果差异无显著性。

三、讨论

1. 临床研究表明北京风化煤腐植酸的浴对类风湿性关节炎,以临床症状、体征及有关化验指标看,均显示出它的治疗作用;从疗效结果看,腐钠两组有效率分别为 88.4% 和 84.9%;而矿泉水加蜡疗组有效率是 56.6%。在疗效分析中看出关节功能障碍轻者较重者疗效好,因为关节功能障碍明显者除有局部炎症外,往往已伴有骨质的破坏,引起了关节强直或固定,故疗效较以炎症为主的要差,以及临床症状恢复虽然显著者,但 X 线特征性所见尚无明显改善,因为我们观察时间尚短,远期疗效有待进一步观察。

2. 腐植酸的抗炎症作用和对免疫功能的

影响已经动物试验证明,临床观察也获得类似效果,其作用可能与腐植酸具有类激素结构,活化垂体肾上腺皮质功能有关或是腐植酸直接作用的结果,因为腐植酸对切除双侧肾上腺的大鼠仍表现出其抗炎作用,而且是减弱了作用。

腐植酸又是一种多活性基团的物质,它含有羟基、羧基、酚羟基、甲氧基等,对细胞的生长代谢似有良好作用,增强网状内皮系统的吞噬功能和机体的抗病能力,从而促进病患的康复。

镇痛作用和机制较复杂,可能与炎症的消失,水肿的吸收,减轻了对末梢神经的机械性压迫,而使疼痛得以减轻和消失。也有人报道,认为腐植酸的止痛作用是通过抑制前列腺素 E 的合成,前列腺素 E 是机体炎症和疼痛的媒介物,增加血管壁和溶酶体的通透性有关。

3. 北京风化煤腐植酸钠药源丰富,价廉易取,未见毒副作用,治疗方法易于推广。

综上,我们初步认为北京风化煤腐植酸钠浴作为治疗类风湿性关节炎的方法之一是可行的。

(来源:腐植酸, 1995, 1: 17-20)

黄腐酸钠治疗 62 例流行性腮腺炎的

临床观察

郭训礼 郭淑英 张凤云

(河南省伏阳县两门镇卫生院)

流行性腮腺炎又名痒腮,是由腮腺炎病毒所引起的急性呼吸道传染病。其特征为腮腺的非化脓性肿胀、疼痛伴发热。易发生并发症,延长治愈天数。本病全年均可发病,但以冬春季最多,发病可呈流行性或散发,患者主要为儿童。1993年春季正值腮腺炎流行,笔者应用黄腐酸钠涂剂外敷局部,配合内服温浴治疗 62 例,疗效满意,现介绍如下。

一、临床资料

62 例中男 34 人,女 28 人,发病以 4~15 岁为主,其中 4~10 岁 50 人,11~15 岁 8 人,15 岁以上 4 人,并发睾丸炎 4 人。

二、治疗方法

外敷:黄腐酸钠 5~10 克研为细末,用芝麻油适量调为糊剂,敷在腮部肿胀处,日敷二次。

内服:3~5 岁每次 1 克,每日 3 次,饭后温开水冲服;6~10 岁每次 1.5 克,每日 3 次,饭后温开水冲服;11~15 岁每次 2 克,每日 3 次,饭后温开水冲服;16 岁以上每次 3 克,每日 3 次,饭后温开水冲服。

温浴:并发睾丸炎的用千分之五的黄腐酸钠水溶液 1000 毫升温浴肿大的睾丸,每次 30 分钟,每日 2 次。

三、治疗结果

62 例均全部治愈,其中 55 人用药三天而愈,其余 7 例用药 6 天而愈。

四、病例介绍

例 1、牛某某,女,7 岁,安丘村人,于 1993 年 2 月 21 日就诊。三天前因发热、咳嗽、咀嚼时有酸涩感,经用青霉素、氨基比林针等治疗两天,症状加重来就诊。证见:两腮部肿如鸡卵大,皮色光亮,边缘不清,触之腮部灼热胀痛,拒按,咀嚼困难,憎寒壮热,体温 38℃,咳嗽、痰黄、舌红、苔薄黄、脉弦数,即按上法用药三天而愈。

例 2、李某某,男,15 岁,桑园村人,1993 年 3 月 1 日就诊。病已五天,发热、咳嗽、吐黄痰、头、身疼痛,两耳下腮部肿胀疼痛,形如鸡卵,边缘不清,拒按,咀嚼困难,村卫生所诊为流行性腮腺炎。用青霉素、清热解毒口服液治疗,肿势稍减,热渐退,第六日早晨发热、阴囊水肿如鸡卵,舌红、苔薄黄、脉弦数。按上法用药 6 天而愈。

五、体会

流行性腮腺炎现代医学认为是腮腺炎病毒引起的。祖国医学认为是风湿时毒外侵,肺部受邪,郁结于少阳所致。黄腐酸钠存在于土壤、海洋、湖泊、河流、泥炭、煤炭中。其性寒凉,现代医学研究它具有抗病毒,抗炎、抗癌等药理活性。祖国医学认为它有清热解毒,软坚散结,消肿止痛,活血止血,抗炎抗病毒之功能。据笔者体验,治疗本病,用黄腐酸钠内外合治,收效迅速,经济简便。且又验证了黄腐酸钠在医学应用方面有抗腮腺炎病毒之卓效。

(来源:腐植酸, 1995, 1: 21)

黄腐植酸钠对人离体子宫收缩反应的影响

宋士军 李芳芳* 余晓星 孙 英 程婉珍

(石家庄医学高等专科学校生理教研室)

摘 要

黄腐植酸钠对人离体子宫肌的自发收缩,无钙液中的子宫肌收缩和钙诱发的子宫肌收缩均无显著影响,但明显翻转了氯化镍对人离体子宫收缩反应的抑制作用。结果提示:腐植酸钠可能成为防治镍中毒的有效药物。

黄腐植酸钠(FA)是近年来研究报导较多的药物,作用广泛^[1,2,3]且廉价易得,具有极大的潜在应用价值。FA具有雌激素样作用^[4],但对人离体子宫收缩反应的影响尚未见报道。本文研究了FA对人离体子宫肌收缩活动的影响;着重观察了FA对镍抑制子宫肌活动的对抗作用;希望为寻找防治镍中毒的有效药物提供线索和实验依据。

一、材料与方法

1. 药物

FA按内蒙古石油化工研究所和解放军291医院提供的制备方法,由华山医院药厂用内蒙古武川风化煤粉提取成FA晶体;配成2%水溶液,pH=7.4。 NiCl_2 (沈阳试剂一厂产品,分析纯,批号860507)配成水溶液。 CaCl_2 (上海化工厂产品,分析纯,批号860710)配成水溶液。

2. 营养液

按文献^[5]配制Krebs液。无钙高钾液,不含 CaCl_2 并用80mmolKCl取代80mmolNaCl。

人离体子宫肌:取自子宫肌瘤手术切除之新鲜子宫的宫体腹侧进浆膜层正常肌组织。立即放入冷Krebs液内,4℃保存,24h内取用,共取得8个子宫标本(年龄40~45岁,

平均42.83岁),用时将肌组织按肌纤维走行方向切成 $2\times 2\times 15\text{mm}$ 的肌条,置于含Krebs液的浴槽内(20ml),加2g前负荷,连续通入95% O_2 和5% CO_2 ($37^\circ\text{C}\pm 0.5^\circ\text{C}$, pH7.2~7.5)平衡后开始实验,连接张力换能器,通过自动平衡记录仪描记子宫收缩活动^[6]

二、结果

1. FA对人离体子宫自发收缩活动的影响

标本平衡2h后,弃去不规则收缩标本,如出现规律性自发收缩,FA组加入FA终浓度为 $2\mu\text{g/ml}$ ($n=6$),对照组加入等容量蒸馏水($n=6$);总加入容量不超过溶液量的1%,连续记录1h子宫收缩反应,计算子宫收缩强度和频率,以给药前10min子宫收缩平均强度和频率为100%。

FA有降低人离体子宫自发收缩强度和频率的趋势,但各时间的子宫收缩强度和频率与对照组相比均无显著差异($P>0.05$,图1)。

2. FA对无钙液中子宫肌收缩反应的影响

将子宫肌条在无钙高钾液中平衡1h,取消自发收缩。FA组($n=8$)加入FA使终浓度

为 $2\mu\text{g/ml}$; 对照组 ($n=7$)) 加入等容量蒸馏水。连续记录 30min 子宫收缩反应, 计算子宫收缩强度, 以给药前子宫收缩幅度为 100%。

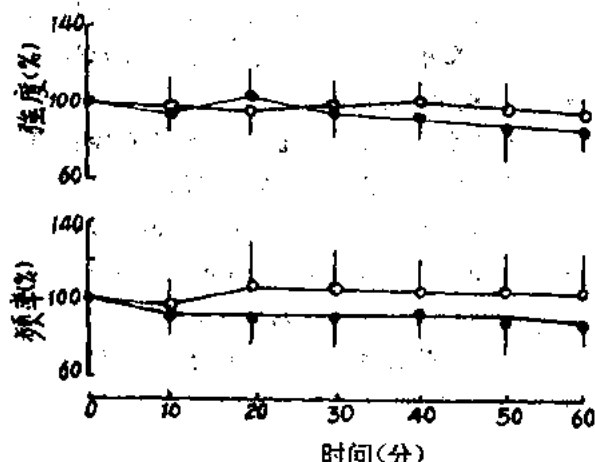


图1 藻植酸钠对人离体子宫自发收缩反应的影响
○——○ 对照组 ($n=6$), ●——● 实验组 ($n=6$),

$P>0.05$, 图中数据为平均值±标准差。

FA 有降低无钙液中子宫肌收缩幅度的趋势, 但各时间的收缩幅度均值与对照组相比无显著差异 ($P>0.05$, 图 2)。

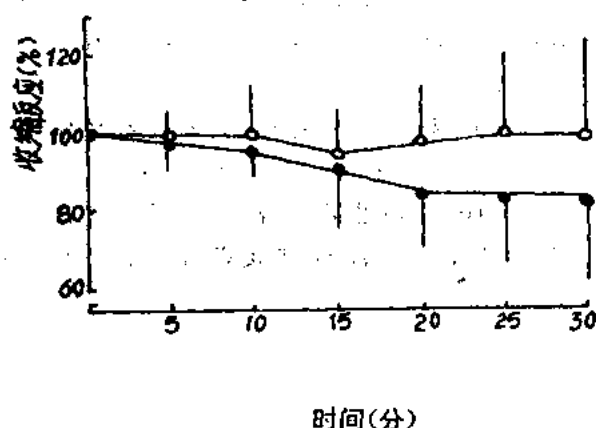


图2 藻植酸钠对无钙液中子宫肌收缩幅度的影响
○——○ 对照组 ($n=7$), ●——● 实验组加入 FA $2\mu\text{g/ml}$ ($n=8$), $P>0.05$, 图中数据为平均值±标准差。

3. FA 对 NiCl_2 抑制人离体子宫肌收缩反应的影响

将子宫肌条在无钙高钾液中平衡 1h, 取消自发收缩, 加入 CaCl_2 0.4mmol 可见子宫肌条收缩幅度缓慢持续升高; 将肌条随机分

为 4 组, 各组均为 8 例, 分别于加钙后 30min 时加入 (1) NiCl_2 组: NiCl_2 1.6mmol , (2) 对照组: 等容量蒸馏水, (3) FA 组: FA $2\mu\text{g/ml}$ (4) NiCl_2 + FA 组: 同时加入 NiCl_2 和 FA 剂量同上, 连续记录子宫收缩反应, 以加入 CaCl_2 后 30min 时子宫收缩幅度为 100%。

3.1. NiCl_2 组于加药后 5~15min, 子宫收缩幅度略升高, 但与对照组相比无显著性差异, 于加药后 25 和 30min 时明显抑制了钙诱发的子宫收缩。与对照组相比收缩幅度分别降低了 65.88% 和 85.56% (经方差分析和 q 检验 p 值分别小于 0.05 和 0.01)。

3.2. 同时加入 NiCl_2 和 FA 明显翻转了 NiCl_2 对子宫收缩反应的抑制作用, 与 NiCl_2 组相比 25 和 30min 时分别使子宫收缩幅度升高 121.25% 和 108.37% (经方差分析和 q 检验 p 值均小于 0.01)。

3.3. 单纯加入 FA 对钙诱发的子宫收缩反应无明显影响。(图 3)

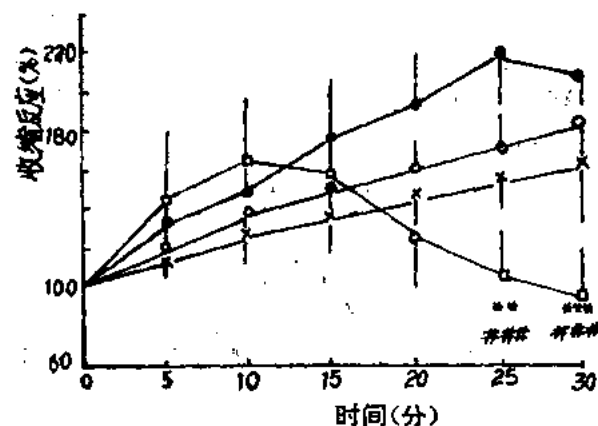


图3 藻植酸钠对 NiCl_2 抑制人离体子宫肌收缩反应的影响

□——□ NiCl_2 组: NiCl_2 1.6mmol ($n=8$)
○——○ 对照组: 等容量蒸馏水 ($n=8$)
×——× FA 组: 藻植酸钠 $2\mu\text{g/ml}$ ($n=8$)
●——● NiCl_2 + FA 组: 同时加入藻植酸钠和 NiCl_2 剂量同上 ($n=8$)
□与 0 相比: * $p<0.05$; ** $p<0.01$, · 与 □ 相比 ## $p<0.01$, 图中数据为平均值±标准差。

三、讨论

单纯给予 FA ($2\mu\text{g/ml}$) 对人离体子宫肌的自发收缩, 无钙液中的子宫肌收缩和钙诱

发的子宫肌收缩均无显著影响,但FA明显翻转了镍对人离体子宫肌收缩反应的抑制作用。

广泛的研究表明,血清中镍水平与烧伤、肝病和心肌缺血等多种疾病有关,亦对心肌细胞等具有毒性作用^[7]。锰、镍、钴等二价阳离子可干扰 Ca^{2+} 的跨膜运动^[8],据此推测镍抑制子宫收缩反应的机制可能是通过拮抗钙实现的;FA明显翻转了镍对子宫肌的抑制作用可能由于FA的酸性基团有较强的络合力和螯合力,能与多种金属离子及毒性物质结合;FA与镍结合故对抗了镍对人离体子宫的抑制作用。

众所周知, Ca^{2+} 对平滑肌收缩是必须的^[9],子宫肌的收缩反应按 Ca^{2+} 的来源不同又可分为依细胞内 Ca^{2+} 性收缩,即 Ca^{2+} 贮库释放 Ca^{2+} 引起收缩;和依细胞外 Ca^{2+} 性收缩,即细胞外液中的 Ca^{2+} 跨膜内流引起收缩两种成分^[10]。本实验表明,FA对无 Ca^{2+} 液中的子宫收缩和 Ca^{2+} 诱发的子宫收缩均无显著影响,据此推测,FA不能诱发内 Ca^{2+} 释放导致依内 Ca^{2+} 性收缩,水不能显著影响依细胞外 Ca^{2+} 性收缩。

FA能否对抗镍对其它器官的毒性作用及对抗机制尚待进一步研究。结果揭示:FA可能成为防治镍中毒的有效药物。

参考文献

(1)王德民等,不同种类的腐植酸对大鼠

胃酸分泌和胃泌素释放的影响,北京医科大学学报,1986;18(3):211

(2)朱新生等,黄腐酸钠289例与雷尼替丁50例疗效观察比较,腐植酸,1991;1:49

(3)崔银章等,黄腐酸钠治疗流行性出血热疗效观察,腐植酸,1991;1:53

(4)孟渝梅等,腐植酸钠雌激素样作用的初步探讨,山西医药杂志,1985;14(2):75

(5)Forman A, et al, Relaxant effects of nifedipine on isolated, human myometrium. *Acta Pharmacol Toxicol* 1979;45:81

(6)李芳芳等,间尼索地平与尼索地平对离体子宫肌的作用,中国药理学报,1992;13(1):59

(7)G. Rubanyi, et al, Effect of Nickel Ions on Ultrastructure of Isolated perfused Rat Heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 1980;12:609

(8)Pieter A, et al, Functional Interaction between Calcium Antagonists and The vasoconstriction Induced by The stimulation of postsynaptic α_2 -Adrenoceptors. *Circ Res* 1983;52(suppl. I):77

(9)薛沿宁,周廷冲,钙与细胞功能的调节,生理科学进展 1988;19(4):328

(10)姚伟星等,粉防己碱对大鼠离体子宫收缩反应的影响,中国药理学报 1983;4(2):130

(来源:腐植酸, 1995, 1: 14-16)

腐植酸和自由基与地方病

Ⅱ 乌脚病、砷中毒、碘缺乏病与腐植酸和自由基

郑宝山 余孝颖 吕锋州¹ 刘聪桂¹ 邢春茂² 孙天志³

马恒之³ 黎秉铭 邹申清 张 干⁴ 王 学 夏雅娟³

(中国科学院地球化学研究所)

在对碘缺乏病的研究中早已发现,在泥碳和沼泽地区,尽管环境中不缺少碘,但由于大量的腐植酸将碘牢固地结合,以至人体得不到充足的碘供应,造成碘缺乏病的流行^[1]。王景贵等人通过动物实验证实,在剂量为每日每kg体重50 mg 黄腐酸时,实验动物耗氧量下降,甲状腺出现类似地方性甲状腺肿样变化,说明在体内腐植酸也可以抑制碘发挥正常生理作用,而且腐植酸本身也可能是一种致甲状腺肿物质^[2]。

乌脚病是台湾西南沿海地区特有的一种末梢血管疾病,老的流行区在台南县学甲镇和北门乡、嘉义县布袋镇和义竹乡,1985年前在这4个乡镇先后发病1220例,已死亡782人。新的流行区在嘉义县、台南市、屏东县、高雄县和高雄市的一些乡镇,到1985年共发病416人。乌脚病的病患97.7%发生在下肢,最初患肢端发麻、发冷、间歇性跛行,继而发展为患处剧烈疼痛,形成溃疡和坏疽。发生坏疽的病例有40%在4个月内患肢部分自然脱落。截肢是最主要的治疗手段。在1143例截肢手术后,有820例治愈,69例病情加重死亡。有266例截肢后病情向上发展,以至必须

再次截肢。据调查乌脚病人都有饮用承压自流井水的历史。台湾学者先后发现井水中砷含量偏高和有机荧光物偏高,因此形成乌脚病的砷中毒和有机荧光物中毒学说两者都有一些流行病学和动物实验的证据,但真正病因至今不明^[3-5]。

1975年现任台湾大学生物化学研究所所长的吕锋州教授发现,乌脚病区井水在紫外光灯照射下发出蓝绿色荧光,井水荧光强度越高,饮用井水村民的乌脚病病情越重^[6]。

1977年吕锋州使用阴离子交换树脂提取水中荧光物质,将其稀释注入种蛋孵化后发现幼鸡出现畸形和死亡,剂量越大,危害越重^[7]。

1980年吕锋州研究了荧光物质对人类末梢血液中淋巴细胞染色体的影响,发现荧光物质对细胞分裂有抑制作用并能诱导染色体迷乱^[8-10]。

1979年和1986年使用乌脚病区井水中荧光物质对老鼠进行试验,发现毒性甚高,小白鼠经22~32天连续注射染毒后,其中8只出现跛行,脚趾变黑,四肢肿大,溃烂和坏疽,症状与乌脚病相似^[11-12]。

1986年发现病区井水的荧光物质与膀胱癌发病率呈正相关^[13]。在对荧光物质的成分进行研究,1977年使用薄层色层、紫外光谱、荧光光谱分析方法在荧光物中

1 台湾大学

2 内蒙古自治区地方病防治办公室

3 内蒙古自治区地方病防治研究所

4 中科院广州地质新技术研究所

中3种为有机氯化物^[15]。1982年使用高效液相色谱发现荧光物中含有麦角胺^[16]。1987年使用气相层析质谱仪又在荧光物中发现辟瘟酸脂^[17]。

1988年将病区井水中提出的荧光物质分离成S₁、S₂、S₃ 3种水溶性组分和S₄ 1种醇溶性组分。使用等离子体发射光谱测定了它们的元素组成。使用原子吸收发现4种荧光物都含有较高的砷,其中S₁含砷高达3019ppm。使用电子自旋共振谱仪发现荧光物中有自由基。使用离子色谱质谱对荧光物的官能团进行了分析,最后的结论是此种荧光物质是腐植酸^[18]。

如前所述^[19],腐植酸是一种外源性自由基物质,乌脚病区流行病学的特征显示有自由基的危害作用,因此腐植酸可能是重要的致病因子之一。自由基与生物膜上不饱和脂肪酸作用生成脂质过氧化物,它可以抑制Prostacycline synthetase活性,造成血管栓塞,导致血管病变,脂质过氧化物还与糖尿病、脑中风、视网膜病等有关。乌脚病正是一种以四肢特别是下肢微血管栓塞为特征的地方病。自由基的某些代谢物具有致突变性,自由基可以活化致癌物质如多环芳烃、偶氮化合物、芳香基胺等,最终诱发癌症。乌脚病区膀胱癌、皮肤癌等疾病发病率确实高于对照区。腐植酸可以与环境中的碘结合致使人患碘缺乏性疾病,乌脚病区甲状腺肿发病率也确实比较高。腐植酸是一种大分子多官能团的复杂化合物,具有强烈的螯合能力,它的某些官能团与砷结合形成砷腐植酸,其毒性可能比单纯的腐植酸更大。在这些方面有关的研究正在进行之中。

在腐植酸与砷中毒、乌脚病有关的研究上还存在这样一些问题:

(2)不同的腐植酸表现出不同的健康效应。腐植酸的差别主要决定于其生成时地球化学条件,这些条件首先是环境水热条件,其次是腐植化过程完成的程度,最后则决定于腐植酸形成的界质含水层、沉积物或土壤中各种化学元素的种类、含量及存在状态。以上问题的研究可称为腐植酸的地球化学,这一领域的研究在我国才刚刚开始。许多基本的问题还有待进一步解决。

(3)腐植酸在不同疾病中的致病机理不明。它既可能是通过抑制、拮抗保护性因子致病也可以作为致病因子而直接致病,在乌脚病的问题上也一样。砷同腐植酸在致病作用上的关系有待研究。

(4)就我们对内蒙和台湾病区的考察来看,水中的砷与腐植酸之间有成因上的联系。有机物被掩埋后腐植化的过程是水中砷富集的重要条件,因此相当一部分高砷地下水必然高腐植酸,但是世界各国砷中毒病区中只在台湾出现乌脚症,这是腐植酸致乌脚病理论难以解释的。

1988年以来在内蒙古一些地区相继发现高砷地下水引起的地方性砷中毒^[20]。1993年我们与台湾学者合作对内蒙砷病区进行了考察,考察中发现内蒙许多高砷地下水的荧光强度很高,个别样品在稀释8倍后荧光强度仍超过台湾乌脚病区荧光强度最高的井水。尽管这只是一个半定量的结果,但这是在台湾之外的世界上首先在高砷地下水中发现荧光腐植物质。在此后进行的室内分析工作的基础上,正式论文即将发表^[6]。

这一发现具有重大的理论意义和实际意义。如果乌脚病的腐植酸病因理论是正确的话,内蒙古部分地区饮水中砷、荧光

物质含量都比台湾乌脚病区高,内蒙就会有乌脚病出现。由于乌脚病的平均发病时间是20年,而内蒙饮用高砷地下水的时间还不到10年,现在只是尚未发病而已。乌脚病危害极大,病人极为痛苦,目前只有截肢,部分病人截肢后还会复发。病人自发病起平均生存时间仅有10年。我们必须立即动手全面改水以防止这种局面出现。如果大陆最终没有乌脚病出现,那么可能是内蒙古和台湾饮水中腐植酸的结构、构造、毒性不同,不同腐植酸上的结合物的种类、结合位置和结合方式不同造成的,也可能还有其它未知的致病因子。我们的工作不能寄希望于后一种情况的出现,我们现在就应该着手这一研究,尽早为有关部门决策提供依据。台湾地域狭小,由于缺乏对照区,乌脚病的研究难于进一步深入,大陆内蒙古、新疆的饮水型砷中毒病区和贵州高砷煤型砷中毒病区是极好的对照区。海峡两岸科学工作者的合作,有可能解决乌脚病病因这个世界医学之迷,造福于全体炎黄子孙。

参考文献

- 1 马泰,等. 地方甲状腺肿与地方克汀病. 第1版,北京:人民卫生出版社,1981; 48~54
- 2 王景贵,李彦. 泥炭腐植酸对大鼠甲状腺肿的影响及其与碘结合的实验研究. 中国地方病防治杂志, 1987; 2(3): 168
- 3 高聪明,高士荣. 考察特发性脱疽的原因. 台湾医学杂志, 民国43年; 53: 272
- 4 中国医学百科全书编辑委员会. 中国医学百科全书(地方病学), 第1版, 上海: 上海科学技术出版社, 1985
- 5 郑宝山, 海峡两岸合作研究乌脚病和地方性砷中毒. 中国地方病学杂志, 1994; 13(1): 62
- 6 吕锋州,等. 嘉南乌脚病患区饮用地下水之理化特征. 台湾医学杂志, 民国64年; 74: 598
- 7 吕锋州,等. 乌脚病地区饮水中荧光物质之研究. 第1报. 鸡胚胎毒性实验. 台湾医学杂志, 民国66年; 76: 58
- 8 Jan I. R, Chen J. Y, Lu F. J Ling K. H. Studies on fluorescent compounds in drinking water on Blackfoot disease endemic areas. 4. The cytotoxic effect of fluorescent compounds on cell cultures. J. Formosan Med. Assoc 1978; 77: 361
- 9 Cnen J. Y, Lu F. J, Lin K. H. Studies on Fluorescent compounds in drinking water of Blackfoot disease endemic area. 5. Effect of fluorescent compounds on protein and nucleic acid synthesis in growing Hela cells. Chinese J. Microbiol, 1977; 10: 115
- 10 Lu F. J, Tsai S. C, Cnen J. Y. Studies on natural toxicants occurring in artesian well Water of Blackfoot disease endemic areas in Taiwan. Chromosome aberrations in cultured lymphocytes exposed to fluorescent compounds. 1980; 9: 49
- 11 吕锋州,林国煌. 乌脚病患区饮水中荧光物质之研究. 6. 末梢血管病变之动物实验(预报). 台湾医学杂志, 民国75年; 85: 352
- 12 吕锋州,刘东明. 乌脚病患区饮水中荧光物质动物实验模式. 台湾医学杂志, 民国75年; 85: 357
- 13 吕锋州,等. 乌脚病地区膀胱癌流行病学调查报告. 第5报. 井水荧光强度与膀胱癌发病率的关系. 中华癌症医学杂志, 民国75年; 2: 14
- 14 吕锋州,等. 乌脚病地区饮水中荧光物质之研究: 荧光物质之分离与鉴定. 台湾医学杂志, 民国67年; 77: 68~76
- 15 吕锋州,等. 乌脚病地区饮用井水中所含有机物质之鉴定. 台湾乌脚病防治研究小组, 乌脚病之研究报告第8辑, 民国69年
- 16 吕锋州,等. 乌脚病患区井水中荧光物质之研究: 井水内含亮氨酸. 台湾医学杂志, 民国71年; 81: 1087
- 17 吕锋州,等. 乌脚病患区某一井水中的化学致癌物质: 砷酞酸脂. 台湾医学杂志, 民国76年; 86: 734
- 18 吕锋州,等. 台湾乌脚病患区一口井水荧光物质之研究: 腐植物质. 台湾医学杂志, 民国77年; 87: 66
- 19 郑宝山,等. 腐植酸、自由基与地方性疾病. I. 克山病大骨节病与腐植酸和自由基. 内蒙古地方病防治研究, 1994; 19(4): 180
- 20 武克恭,等. 内蒙古自治区地方性砷中毒流行现状调查报告. 内蒙古地方病防治研究, 18(1): 12

(1994年5月5日收稿)

(来源: 内蒙古地方病防治研究, 1995, 1: 3)

黄腐植酸钠对小鼠胸腺、脾脏和 淋巴结形态与重量影响研究

苏秉文 邢翠芬 梁元珍

(北京市海淀医院)

近年来腐植酸类制剂应用于临床某些免疫性疾病已有报道,我院用其治疗类风湿关节炎、慢性非特异性结肠炎、慢性湿疹也收到一定疗效。为了进一步确定黄腐植酸钠对免疫器官的影响与作用,本实验采用了动物解剖形态学及重量方法进行观察,并与生理盐水空白对照比较,初步结果如下:

一、材料与方法

我院于1987~1989年,选择中国科学院动物研究所提供的美国8D封闭型健康雄性大鼠225只,在本院动物室正常喂养一周后,随机分为黄腐植酸钠组幼、中、老三组,生理盐水组幼、中、老三组,空白对照组幼、中、老三组,每组幼年大鼠30只,中年大鼠30只,老年大鼠15只,随各组年龄增加依次分别给药时间增长,幼年给10天药,成年给20天药,

老年给30天药。观察期满禁食24小时用脱颈法处死动物,解剖胸腺、脾脏和淋巴结,将剖离物再在生理盐水平皿中剥净除去附带组织,观察外观形态记录后用滤纸吸干水份,在分析天平称重后,即将所观察组织用10%中性甲醛液固定送检病理、电镜与细胞室继续检测,本实验给药法是腹腔注射法,各年龄黄腐植酸钠组给药剂量为20mg/kg/日。生理盐水组给同等量生理盐水。空白组正常喂养至剖离期。

二、观察结果

三组大鼠实验数量与给药时间与方法,见表1。

三组实验大鼠观察结果见表2,本实验观察大鼠体重与其胸腺、脾脏、淋巴结的重量,其重量是经滤纸吸附后2小时称重的。

表1 各组大鼠数量与给药时间、方法

组别	鼠数	实验天数/只			给药剂量			给药时间
		10	20	30	FA	NaCl	空白	pO/qD
幼年组	90	30	30	30	20mg/kg	8ml/1kg	...	腹腔注射/每天
中年组	90	30	30	30	20mg/kg	8ml/1kg	...	腹腔注射/每天
老年组	45	15	15	15	20mg/kg	8ml/1kg	...	腹腔注射/每天

表 2 各组鼠重与器官重量比较

组别	鼠数		鼠重	胸腺	脾脏	淋巴结
			$\bar{X} \pm SD(\%)$	$\bar{X} \pm SD(\%)$	$\bar{X} \pm SD(\%)$	$\bar{X} \pm SD(\%)$
FA 组	幼	90	56.47±9.01	0.56±0.06	0.51±0.06	20.55±5.85
	中	90	123.95±18.39	0.61±0.06	0.54±0.10	47.42±14.51
	老	45	401.10±6.60	0.40±0.05	0.82±0.08	56.46±40.21
生理盐水	幼	90	48.16±11.61	0.46±0.05	0.58±0.07	18.21±3.81
	中	90	115.75±9.55	0.52±0.04	0.42±0.05	25.95±5.38
	老	45	459.51±9.53	0.42±0.03	0.80±0.04	45.67±12.52
空白组	幼	45	45.16±2.92	0.43±0.09	0.45±0.08	
	中	45	58.25±4.02	0.45±0.07	0.39±0.02	
	老	23	446.33±10.93	0.35±0.02	0.77±0.11	

通过表 2 看出,FA 组胸腺重量与生理盐水组相比,经统计学处理,差异有非常显著性 $P < 0.01$ 与空白对照组相比 $P < 0.01$,提示 FA 有使大鼠各年龄组胸腺重量增加。

三组实验大鼠通过解剖形态学观察 未发现胸腺、脾脏、淋巴结形态的充血、水肿、变性与肿物改变。

三、体会

本文观察所获证实经黄腐植酸钠实验的各大鼠组,通过解剖形态学观察,未发现胸

腺、脾脏、淋巴结形态的充血、水肿、变性与肿物改变,黄腐植酸钠组胸腺重量与生理盐水组和空白对照组比,经统计学处理,差异有显著性, $P < 0.01$,从而看出,黄腐植酸钠初步有使大鼠胸腺增重的作用。作者指出:本次实验由于动物量太大,在 20 天观察组中,发现个别大鼠体重与给药量不符,准备重复本组实验,以便得出确切结论。

在本动物实验结束,其病理、电镜等检查送北京医科大学协作组进行。

(来源:腐植酸, 1995, 2: 28-29)