

只, 养正合剂组 ig 20 mL/kg(养正合剂 5倍浓缩液), 对照组 ig 等容量生理盐水及阳性对照组鲨肝醇 (betglaleoho, ig 100 mg/kg) 14 d, 1 h后, 将小鼠逐个固定在玻璃园筒内, 用<sup>60</sup>Co照射, 剂进率为 60.4 R/min, 全身照射 15 min, 总剂量为 906 R, 观察并比较 3组动物照射后 30 d的死亡鼠的平均存活时间, 结果小鼠经致死剂量<sup>60</sup>Co照射后, 出现食欲不振, 体重显著减轻, 稀便和皮下出血等症状, 大多数动物在 7~14 d死亡, 在<sup>60</sup>Co照射前 ig 养正合剂 14 d, 照射后继续给药 2周, 能显著降低实验动物的死亡率, 显著延长存活时间。已知具有抗放疗作用的药物鲨肝醇, 在实验剂量下不能显著延长死亡鼠的平均存活时间, 也不能降低死亡率。结果见表 4

### 3 讨论

实验结果发现, 养正合剂与环磷酰胺合用后, 可对抗环磷酰胺降低白细胞和有核细胞数的作用, 表明养正合剂对正常及荷瘤动物化疗有明显减毒作用。实验发现养正合剂能显著对抗小鼠<sup>60</sup>Co照射后

表 4 <sup>60</sup>Co照射后 30 d小鼠死亡率死亡小鼠的平均存活时间

| 组别   | 动物数<br>(只) | 30 d死亡率<br>(%) | 平均存活<br>时间 (d) |
|------|------------|----------------|----------------|
| 对照   | 20         | 100.0          | 10.08±0.98     |
| 鲨肝醇  | 20         | 100.0          | 11.64±0.96     |
| 养正合剂 | 20         | 80.0           | 19.27±3.08     |

脾脏指数、胸腺指数及骨髓细胞的减少; 能显著降低实验动物的死亡率, 显著延长存活时间, 表明养正合剂对放疗引起的损伤有明显保护作用。养正合剂的上述作用为其临床用于癌症患者的辅助治疗尤其配合化疗和放疗提供了药理学基础

致谢: 江苏省肿瘤医院放射科和浙江省农科院原子能利用研究所协助<sup>60</sup>Co照射工作, 特此致谢。

### 参考文献

- 曹于平, 李明, 柳晓泉, 等. 中国药科大学学报, 1994, 25(6): 353
- 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 1424

(2000-07-03收稿)

## 稀莪通栓胶囊毒理学研究

白求恩医科大学制药厂 (长春 130021)  
吉林省中医中药研究院

李凤才\*  
师海波 孙英莲 苗艳波

**摘要** Wistar大鼠 ig 稀莪通栓胶囊 8, 4, 2 g/kg (22.6, 11.3, 5.7 g生药/kg, 为临床应用剂量的 104, 52, 26倍), 每天 1次, 连续 12周, 结果所给 3个剂量组大鼠所查各项指标: 体重增长; 血常规包括红细胞、血红蛋白、白细胞、血小板; 白细胞分类; 肝功包括谷丙转氨酶、总胆红素; 肾功包括尿素氮、肌酐; 主要脏器心、肝、脾、肺、肾重量指数; 主要脏器心、肝、脾、肺、肾、脑、睾丸、附睾、子宫、卵巢组织病理检查同对照组比较均未见明显改变。表明本品毒性很小, 临床用量下是很安全的。

**关键词:** 稀莪通栓胶囊 灌胃给药 长期毒性

稀莪通栓胶囊原剂为丸剂, 已取得较好临床疗效, 为了方便患者服用, 减少服用量, 我们将原剂型进行了工艺及剂型改造, 药效学实验证明, 改剂型后疗效有所提高。本实验连续给予本品, 观察由于积蓄而对大鼠机体产生的毒性反应及其严重程度, 为拟定人用安全剂量提供参考。

### 1 实验材料

1.1 动物: Wistar大鼠 5~6周龄, 80~110 g, 雌雄各半, 由吉林省中医中药研究院动物室提供, 动物合格证号: 980101018 动物放于通风、温度合适的房内饲养 1周后开始实验。定时给食给水。

1.2 受试药物: 稀莪通栓胶囊, 深棕色浸膏, 每克含生药 2.83 g, 具辛香气味, 批号: 980305, 由本院中药所化学室提供。临用时以蒸馏水配制, 浓度为 40%、20% 和 10%。

1.3 测定试剂: 所有血清生化测定均用试剂盒

### 2 方法

2.1 稀莪通栓胶囊的剂量: 本品小鼠最大耐受量为 64 g/kg (181 g生药/kg) 药效学采用剂量为 2.8, 1.4, 0.7 g/kg, 临床应用每一疗程初步定为 1个月, 根据中药新药研究指南要求, 大鼠长期毒性实验周期为 12周。剂量为 8, 4, 2 g/kg (低剂量高于药效

\* Address: Li Fengcai, Pharmaceutical Factory, Norman Berhune University of Medical Sciences, Changchun

学有效剂量 1.4 g/kg)

2.2 试验方法:取大鼠 80只,雌雄各半,随机分成 4组,每组 20只,分别为对照组(20 mL/kg水) 稀 莪通栓胶囊高、中、低剂量(8,4,2 g/kg),采用同临床一致的口服给药方法,每天给药 1次,于连续给药 12周后各组处死一半动物,做各项指标测定。其余 动物停止给药在同样条件下继续饲养 15 d后处死, 观察各项指标的恢复情况

2.3 检查项目:

2.3.1 一般观察:在整个实验期间,随时观察和记 录动物的行为,外观活动和大小便的变化

2.3.2 体重:每周称量体重 1次,计算体重增长。

2.3.3 血常规检查:包括红血球(RBC),白细胞 (WBC),血红蛋白(Hb)和血小板(PLT),另取血涂 片、固定、染色,在光学显微镜下计数白细胞分类。

2.3.4 血液生化检查包括肝功(ALT、T. BIL)和肾

功(BUN、CRE)。

3.3.5 主要脏器重量检查:剖取心、肝、脾、肺、肾称重

2.3.6 系统尸检和组织病理检查

系统尸检:给药结束后 24 h,放血处死动物,立 即进行尸检。肉眼观察其变化情况。

镜检:尸检后,取有关组织器官放入预先准备好 的鲍氏液内,经过包埋、切片、固定和染色,在显微镜 下观察病理改变。这些组织器官包括:心、肝、脾、肺、 肾、脑、睾丸、附睾、子宫、卵巢。

3 结果

3.1 一般情况:整个给药期间未发现动物外观行 为活动、大、小便有异常改变。

3.2 对生长的影响:如表 1所示,中、低剂量组(4, 2 g/kg)同对照组相比,生长较快,但无统计学差异, 大剂量组同对照相似。表明连续 ig 给予稀 莪通栓胶 囊,在所给剂量下对大鼠体重增长无明显影响。

表 1 稀 莪通栓胶囊连续给药对大鼠体重增长的影响( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | 剂量 (g/kg) | 动物数 (n) | 给药后不同时间(周)体重增长(同基础体重差值,g) |             |             |             |              |              |              |
|---------|-----------|---------|---------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
|         |           |         | 基础体重                      | 1           | 2           | 3           | 4            | 5            | 6            |
| 对 照     | -         | 20      | 93.3± 9.74                | 35.1± 11.02 | 63.1± 19.48 | 85.3± 21.49 | 107.4± 26.04 | 135.9± 38.0  | 159.4± 41.20 |
| 稀 莪通栓胶囊 | 8         | 20      | 96.3± 10.08               | 30.2± 10.52 | 49.0± 21.68 | 76.4± 29.46 | 99.6± 34.60  | 136.1± 38.91 | 153.9± 45.75 |
|         | 4         | 20      | 93.7± 11.32               | 34.3± 7.71  | 59.9± 19.08 | 88.8± 25.46 | 123.7± 37.50 | 148.6± 52.96 | 169.3± 43.36 |
|         | 2         | 30      | 94.3± 9.78                | 38.0± 8.75  | 62.1± 15.38 | 88.4± 25.19 | 123.0± 36.24 | 146.1± 41.27 | 164.6± 45.87 |

续表 1

| 组别      | 剂量 (g/kg) | 动物数 (n) | 给药后不同时间(周)体重增长(同基础体重差值,g) |              |              |              |              |              |              |
|---------|-----------|---------|---------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|         |           |         | 7                         | 8            | 9            | 10           | 11           | 12           | 停药后 15天      |
| 对 照     | -         | 20      | 173.2± 40.25              | 181.2± 43.38 | 198.7± 53.10 | 210.5± 57.04 | 218.5± 58.31 | 224.9± 59.37 | 229.0± 64.11 |
| 稀 莪通栓胶囊 | 8         | 20      | 173.5± 51.0               | 183.1± 48.0  | 197.4± 52.05 | 206.6± 52.51 | 218.3± 58.87 | 224.8± 59.86 | 222.4± 61.63 |
|         | 4         | 20      | 189.0± 47.92              | 198.8± 48.75 | 207.1± 49.85 | 216.0± 51.10 | 224.7± 52.41 | 234.6± 55.25 | 271.0± 94.47 |
|         | 2         | 20      | 183.3± 55.79              | 192.9± 54.89 | 207.3± 60.92 | 215.7± 63.49 | 222.3± 62.55 | 227.0± 62.48 | 239.0± 62.05 |

3.3 对血常规的影响:见表 2 长期 ig 稀 莪通栓胶 囊后,RBC、WBC、HGB和 PLT均在正常范围内,

白血球分类正常,表明长期给稀 莪通栓胶囊对大鼠 的外周血象无影响,停药 15 d后也无明显变化。

表 2 稀 莪通栓胶囊连续给药对大鼠血常规的影响( $\bar{x} \pm s$ )

| 时 间     | 组 别     | 剂量 (g/kg) | 动物 (n) | RBC( $\times 10^{12}/L$ ) | Hb(g/L)      | WBC( $\times 10^9/L$ ) | PLT( $\times 10^9/L$ ) | 白细胞分类      |            |
|---------|---------|-----------|--------|---------------------------|--------------|------------------------|------------------------|------------|------------|
|         |         |           |        |                           |              |                        |                        | 分叶(%)      | 淋巴(%)      |
| 给药 12周  | 对 照     | -         | 10     | 6.9± 0.50                 | 111.5± 10.91 | 11.4± 3.56             | 427.0± 57.16           | 20.0± 3.02 | 80.0± 3.02 |
|         | 稀 莪通栓胶囊 | 8         | 10     | 7.0± 0.46                 | 112.5± 8.28  | 10.9± 2.5              | 444.0± 50.60           | 19.9± 3.28 | 80.1± 3.28 |
|         |         | 4         | 10     | 7.0± 0.45                 | 118.0± 7.53  | 10.5± 2.87             | 452.0± 65.63           | 19.7± 3.59 | 80.3± 3.59 |
|         |         | 2         | 10     | 6.9± 0.45                 | 116.2± 9.07  | 11.8± 3.67             | 443.0± 58.51           | 20.9± 4.07 | 79.1± 4.07 |
| 停药 15 d | 对 照     | -         | 10     | 7.1± 0.31                 | 111.0± 5.03  | 12.4± 2.57             | 457.0± 42.18           | 20.6± 3.41 | 79.4± 3.41 |
|         | 稀 莪通栓胶囊 | 8         | 10     | 7.0± 0.43                 | 112.1± 6.51  | 10.5± 4.15             | 448.0± 52.66           | 20.0± 3.71 | 80.0± 3.71 |
|         |         | 4         | 10     | 7.1± 0.32                 | 111.3± 4.72  | 10.5± 1.98             | 455.0± 57.01           | 19.8± 2.53 | 80.2± 2.53 |
|         |         | 2         | 10     | 7.0± 0.57                 | 110.3± 11.42 | 12.9± 3.35             | 450.0± 67.66           | 21.4± 2.84 | 78.6± 2.84 |

3.4 对血清生化学各项指标的影响:ig 稀 莪通栓 胶囊后,血清生化学所测各项指标 ALT、T. BIL、 BUN、CRE均在正常范围内,与对照组比较无明显 差异,表明稀 莪通栓胶囊对大鼠肝、肾功能无明显影 响。停药后也无明显变化,结果见表 3

3.5 对主要器官重量的影响:稀 莪通栓胶囊连续给 药 12周,对心、肝、脾、肺、肾重量无明显影响,停药 15 d后也无变化,结果见表 4

3.6 对器官组织病理形态的影响:大鼠连续给药 12周,对照组,稀 莪通栓胶囊高、中、低剂量组各有 2

表 3 稀莪通栓胶囊连续给药对大鼠肝、肾功能的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 时 间     | 组 别    | 剂量<br>(g/k g) | 动物 (n) | ALT<br>(U/L)    | T° BIL<br>( $\mu$ mol/L) | BUN<br>(mmol/L) | CRE<br>( $\mu$ mol/L) |
|---------|--------|---------------|--------|-----------------|--------------------------|-----------------|-----------------------|
| 给药 12周  | 对 照    | -             | 10     | 44.5 $\pm$ 4.12 | 7.1 $\pm$ 0.58           | 7.24 $\pm$ 0.48 | 48.6 $\pm$ 5.64       |
|         | 稀莪通栓胶囊 | 8             | 10     | 45.3 $\pm$ 5.88 | 7.1 $\pm$ 0.57           | 6.72 $\pm$ 0.81 | 45.0 $\pm$ 4.99       |
|         |        | 4             | 10     | 47.9 $\pm$ 8.57 | 7.2 $\pm$ 0.61           | 6.94 $\pm$ 0.85 | 45.0 $\pm$ 5.86       |
|         |        | 2             | 10     | 46.3 $\pm$ 8.56 | 7.1 $\pm$ 0.67           | 7.25 $\pm$ 0.97 | 46.2 $\pm$ 6.14       |
| 停药 15 d | 对 照    | -             | 10     | 45.3 $\pm$ 7.50 | 7.2 $\pm$ 0.52           | 7.0 $\pm$ 0.81  | 44.3 $\pm$ 5.33       |
|         | 稀莪通栓胶囊 | 8             | 10     | 48.8 $\pm$ 9.60 | 7.2 $\pm$ 0.58           | 7.2 $\pm$ 0.82  | 46.7 $\pm$ 5.17       |
|         |        | 4             | 10     | 41.0 $\pm$ 7.12 | 7.1 $\pm$ 0.46           | 6.7 $\pm$ 0.44  | 44.6 $\pm$ 4.60       |
|         |        | 2             | 10     | 42.1 $\pm$ 8.27 | 7.1 $\pm$ 0.51           | 6.7 $\pm$ 0.70  | 43.9 $\pm$ 4.34       |

表 4 稀莪通栓胶囊连续给药对大鼠体重增长的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 时 间     | 组 别    | 剂量<br>(g/k g) | 动物<br>(n) | mg/100 g 体重       |                    |                  |                   |                   |
|---------|--------|---------------|-----------|-------------------|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|
|         |        |               |           | 心                 | 肝                  | 脾                | 肺                 | 肾                 |
| 给药 12周  | 对 照    | -             | 10        | 397.0 $\pm$ 56.1  | 3964.0 $\pm$ 299.2 | 436.1 $\pm$ 42.6 | 812.0 $\pm$ 51.2  | 830.2 $\pm$ 96.7  |
|         | 稀莪通栓胶囊 | 8             | 10        | 403.7 $\pm$ 46.9  | 4086.9 $\pm$ 320.4 | 439.5 $\pm$ 85.1 | 803.1 $\pm$ 150.3 | 823.1 $\pm$ 101.2 |
|         |        | 4             | 10        | 401.2 $\pm$ 42.1  | 3973.0 $\pm$ 384.6 | 419.0 $\pm$ 59.0 | 807.0 $\pm$ 99.61 | 829.0 $\pm$ 81.2  |
|         |        | 2             | 10        | 417.6 $\pm$ 53.5  | 4019.0 $\pm$ 392.4 | 435.5 $\pm$ 99.4 | 806.5 $\pm$ 97.63 | 819.8 $\pm$ 116.5 |
| 停药 15 d | 对 照    | -             | 10        | 408.6 $\pm$ 81.9  | 3932.7 $\pm$ 304.4 | 432.8 $\pm$ 74.0 | 808.4 $\pm$ 90.2  | 859.6 $\pm$ 87.9  |
|         | 稀莪通栓胶囊 | 8             | 10        | 421.7 $\pm$ 29.3  | 4127.2 $\pm$ 386.5 | 429.8 $\pm$ 78.9 | 825.1 $\pm$ 67.0  | 865.7 $\pm$ 126.0 |
|         |        | 4             | 10        | 402.3 $\pm$ 51.8  | 3819.9 $\pm$ 249.2 | 423.1 $\pm$ 36.5 | 798.4 $\pm$ 56.49 | 833.1 $\pm$ 105.5 |
|         |        | 2             | 10        | 436.1 $\pm$ 87.23 | 3975.2 $\pm$ 483.4 | 432.7 $\pm$ 42.9 | 814.2 $\pm$ 72.4  | 887.8 $\pm$ 122.7 |

只动物有肺瘀血,停药后 15 d 对照组,高、中、剂量组各 1 只,低剂量组 2 只动物有肺瘀血,无组间差异,判断为动物断头处死时血液吸入肺中所致,非药物反应。连续给药 12 周及停药后 15 d 各组均有 1~2 只动物可见肝瘀血或小坏死灶,无组间差距,且血清学检查也未发现肝功能有异常反应,因此排除药物毒性反应。各组所查其它脏器心、脾、肾、脑、睾丸、附睾、子宫、卵巢均未见任何异常病理改变,表明长期给予稀莪通栓胶囊对大鼠主要脏器组织病理形态

无明显影响

#### 4 结论

结果表明,连续 12 周 ig 稀莪通栓胶囊,对大鼠外观、体重增长、血常规、肝功、肾功、主要器官重量及病理形态均无明显影响,停药后 15 d 也无明显变化。所给剂量 8, 4, 2 g/kg (22.6, 11.3, 5.7 g 生药/kg) 为临床拟用剂量的 104, 52, 26 倍。表明本品毒性较小,无明显蓄积中毒反应。

(2000-06-26 收稿)

## 苦黄注射液治疗重度黄疸肝炎 72 例

江苏省常州市第三人民医院 (213001) 邹华忠\* 吴国祥 倪才珍 赵维东 朱永清 苏瑞福

急性肝炎出现重度黄疸是病情严重的标志之一,在临床治疗中,退黄治疗是一个重要环节。因此寻找有效的退黄治疗药物显得相当重要。我们于 1998 年 7 月~1999 年 12 月应用苦黄注射液治疗重度黄疸肝炎 72 例,现将治疗结果报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 观察对象: 144 例患者均为我科 1998 年 7 月~1999 年 12 月的住院病人,其诊断均符合 1995 年 5

月北京第 5 次全国传染病寄生虫病学术会议修订的病毒性肝炎诊断标准<sup>[1]</sup>。随机分成治疗组和对照组。治疗组 72 例,男性 61 例,女性 11 例,年龄 18~58 岁,平均 (36.6 $\pm$ 12.2) 岁。总胆红素 (TBIL) 171~686  $\mu$ mol/L,其中急性黄疸型 5 例,慢性活动型 39 例,活动性肝硬化 12 例,慢性重型肝炎 16 例。对照组 72 例,男性 60 例,女性 12 例,年龄 21~59 岁,平均 (38.1 $\pm$ 10.8) 岁,总胆红素 176~638  $\mu$ mol/L,

\* 邹华忠 男,46 岁,江苏省常州市第三人民医院传染科副主任医师。1978 年毕业于苏州医学院医疗系,1994 年晋升为副主任医师。长期从事传染科临床工作。近 20 年来主要从事病毒性肝炎及其它肝胆疾病的诊断、治疗工作。尤其对重症肝炎的抢救治疗,慢性肝炎、肝炎肝硬化的诊治,具有丰富的临床经验。