

六、药物的毒副作用 从本组临床应用伊曲康唑 1~2 个疗程后,40 例次有 16 例次患者感到食欲减退、轻度恶心,6 例次有呕吐,8 例次腹胀、4 例次腹泻稀便 每日 1~2 次,经对症处理后症状减轻至消失,不影响继续用药,治疗前后检查,肝、肾功能未见变化。

### 讨论

一、由于化疗的广泛应用,恶性血液病患者并发霉菌感染较为常见,因患者常应用多种广谱抗生素、激素、免疫抑制剂,细胞毒药物等,故易发生体内菌群失调,继发霉菌感染,成为威胁恶性血液病患者生命的主要并发症之一,特别是深部霉菌感染,往往导致患者死亡原因之一。伊曲康唑胶囊口服吸收良好,抗真菌作用强,毒副作用较小,除消化道

反应外,尚未见明显的肝、肾功能损害及骨髓抑制,近期内疗效较为满意。

二、伊曲康唑为新型三唑类抗真菌药,对白色念珠菌感染的效果较好,它特异性抑制霉菌的甾醇合成,口服胶囊与静脉滴注药代动力学相似,吸收良好,血药浓度可达静脉滴注的浓度 86~90%,而且口服药吸收不受同时摄入食物的影响,空腹(空腹口服)胶囊后 0.5~1.5h 时血药浓度达峰,血浆消除半衰期为 30h,血药的浓度与剂量成正比,能明显抑制霉菌细胞色素 P<sub>450</sub> 的羟化反应和麦角固醇的生物合成,从本组临床应用证实本药疗效可靠,毒副作用较小,是目前国内生产的安全有效的抗真菌药物,可以推广应用。

## 病毒清对四氯化碳致小鼠肝损伤的保护作用

曲奎山 吴春福\*

(解放军第 107 医院 烟台 264002)

**摘要** 病毒清系我们多年来用于临床治疗病毒性肝炎的纯中药制剂。临床疗效满意。本实验表明,病毒清注射液 30g/kg 小鼠腹腔内注射,每日早晚各 1 次,连续 7d,可有效抑制由 CCl<sub>4</sub> 损伤引起的小鼠 SGPT 升高,并能保护肝脏糖元合成能力免受损伤。

**关键词** 板兰根; 栀子; 病毒清注射液; 四氯化碳; 肝损伤

病毒清系由板兰根、栀子等纯中药制成。临床用于治疗病毒性肝炎,取得满意疗效。为对其作用进行深入探讨,我们对病毒清抗四氯化碳致小鼠肝损伤的作用机理进行了实验研究,现报告如下。

### 一、材料

(一)药品 病毒清注射液(含生药量 1g/ml),145 医院药厂(药剂科中药制剂室生产,批号 900814);联苯双酯(锦州市制药五厂生产,批号 880602)。

(二)动物 昆明种小白鼠,体重 18~22g,雌雄兼用,沈阳药科大学实验动物室提供。

### 二、方法与结果

(一)病毒清注射液对 CCl<sub>4</sub> 肝损伤小鼠 SGPT 的影响

取小白鼠 60 只,随机分成 6 组,每组 10 只。第 1、2 组给予生理盐水(NS)0.2ml/10g 灌胃;第 3 组给予联苯双酯(BDD)0.12g/kg, p.o.;第 4、5、6 组分别给予腹腔内注射病毒清注射液 30、15、7.5g/kg,每日早晚各 1 次,连续 7d。于末次给药后 1h,除第 1 组外,其它 5 组均腹腔内注射 0.2% 的 CCl<sub>4</sub>-豆油溶液

\* 沈阳药科大学

10ml/kg。然后动物禁食 16h。d2 早晨再给药 1 次, 1h 后将动物断头取血, 分离血清。

用改良金氏法<sup>[1]</sup>测定血清 GPT 活力单位, 结果见表 1。

表 1 病毒清注射液对四氯化碳肝损伤小鼠 SGPT 的影响

组别	药物剂量 (g/kg·d)	动物数(只)	酶活力单位 $\bar{x} \pm SD$	P 值
正常	—	10	81.9 ± 7.7	
NS + CCl <sub>4</sub>	— + 3.2	10	270.5 ± 8.5	
BDD + CCl <sub>4</sub>	0.24 + 3.2	10	214.4 ± 29.8	< 0.01
病毒清 + CCl <sub>4</sub>	60 + 3.2	10	225.1 ± 16.7	< 0.01
	30 + 3.2	10	227.8 ± 29.5	< 0.01
	15 + 3.2	10	207.4 ± 25.3	< 0.01

从表 1 看出, 病毒清注射液对 CCl<sub>4</sub> 肝损伤小鼠具有显著的保护作用。与生理盐水加 CCl<sub>4</sub> 组比较, SGPT 活力单位明显降低, 统计学处理差异非常显著  $P < 0.01$ , 而与阳性药物联苯双酯比较, 无显著差异  $P > 0.05$ 。

(二) 病毒清注射液对 CCl<sub>4</sub> 肝损伤小鼠肝糖元含量的影响

方法同前, 于最后一次给药同时, 给各组动物腹腔内注射 10% 葡萄糖溶液 20ml/kg, 1h 后处死小鼠, 取出肝脏, 精确称取肝脏 100mg, 迅速用 5% 三氯醋酸 10ml 于组织匀浆器内制成匀浆, 离心 3500r × 10min, 取上清液 100μl, 用碘试剂法<sup>[2]</sup>测定小鼠肝糖元含量, 结果见表 2。

表 2 病毒清注射液对四氯化碳肝损伤小鼠肝糖元含量的影响

组别	药物剂量 (g/kg·d)	动物数(只)	肝糖元含量 (mg/100mg) $\bar{x} \pm SD$
正常	—	10	0.171 ± 0.073
NS + CCl <sub>4</sub>	— + 3.2	10	0.098 ± 0.039
BDD ± CCl <sub>4</sub>	0.24 ± 3.2	10	0.191 ± 0.121△
病毒清 + CCl <sub>4</sub>	60 + 3.2	10	0.849 ± 0.568△△※※
	30 + 3.2	10	0.235 ± 0.123△△※
	15 + 3.2	10	0.289 ± 0.145△△※

注: 均与 NS + CCl<sub>4</sub> 组比较 △ $P < 0.05$  △△ $P < 0.01$

与 BDD + CCl<sub>4</sub> 组比较 ※ $P < 0.05$  ※※ $P < 0.01$

从表 2 看出, 病毒清注射液对 CCl<sub>4</sub> 肝损伤小鼠的肝糖元含量有显著升高作用, 给药组与单纯损伤组比较, 差异非常显著,  $P < 0.01$ , 与阳性药物联苯双酯组比较, 也有明显升高肝糖元作用, 差异显著,  $P < 0.05$ 。

(三) 病毒清注射液对 CCl<sub>4</sub> 肝损伤小鼠肝组织病理学影响

1. 检查方法 送检肝组织 73 例(由沈阳药科大学药理教研室检验), 常规固定, 石蜡切片, HE 染色, 光镜观察。

2. 检查分组 共分 4 组。①正常对照

组(生理盐水); ②阴性对照组(NS + CCl<sub>4</sub>); ③阳性对照组(BDD + CCl<sub>4</sub>); ④实验组(病毒清注射液 + CCl<sub>4</sub>); 病毒清注射液分大、中、小剂量组, 分别是 30、15、7.5g/kg。

### 3. 病理学检查

(1) 实验组: 大、中、小剂量组分别有 13 例、12 例、11 例。各组肝组织结构正常, 亦可见肝小叶增生, 肝细胞浆内充满淡红色颗粒状物, 有的大而高, 体积明显增大, 出现胞核正常的肝细胞颗粒变性。均有炎性细胞浸润。

大剂量组各例中央静脉周围均可见肝细胞空泡变性。其中有 1 例肝细胞呈水样变性,有的细胞呈气体样变,有 3 例肝细胞胞浆被伊红深染,呈匀质状或颗粒状嗜酸变性,有 7 例偶见点状坏死,2 例偶见灶性坏死。

中剂量组在中央静脉周围均有程度不等的空泡变性,其中有 3 例可见灶性坏死。

小剂量组各例均有程度不同的空泡变性,水样变性及嗜酸变性,其中点状和片状坏死各 3 例,灶性坏死 5 例。

(2)阳性对照组:共 13 例,肝细胞均可见程度不同的空泡变性,亦可见水样变性和嗜酸变性,偶见点状坏死,有 2 例偶见灶性坏死。

(3)阴性对照组:共 12 例,各例细胞反应均较明显,表现为肝细胞坏死,有 9 例呈灶性坏死,2 例呈片状坏死,1 例呈点状坏死。

(4)正常对照组:共 12 例,细胞反应均不明显,其中有 1 例肝细胞偶见点状坏死,亦有炎性细胞浸润。

本实验结果表明,除正常对照组外,其它各组均可见肝细胞中毒性损害,其损害程度是不一致的,从病理形态学观察,阳性对照组和病毒清大剂量组,其肝细胞的损害主要以颗粒变性、空泡变性和水样变性为主,是一种可复性病变,偶见点状坏死。

病毒清中剂量组,除以上改变外,主要以嗜酸变性为主,点状肝细胞坏死亦多见,偶见灶性坏死。

病毒清小剂量组和阴性对照组,除变性病变外,主要以肝细胞坏死为主,各例均以灶性坏死和片状坏死为主,此病变为不可逆性的病理损伤。

### 三、讨论

病毒清注射液临床用于治疗肝炎,收到良好效果。本实验结果表明,病毒清注射液 30g/kg,小鼠腹腔内注射 2 次/d,可有效抑制由  $\text{CCl}_4$  损伤引起的小鼠 SGPT 升高,并保护

肝脏糖元合成能力免受损伤。结果表明,病毒清注射液对肝脏具有保护作用。

一般认为,  $\text{CCl}_4$  引起的动物肝脏损伤,是由于  $\text{CCl}_4$  在肝内被细胞色素 P450 代谢生成  $\text{C}\cdot\text{Cl}_3$ , 后者诱发肝脏生物膜脂质过氧化,使磷脂分子裂解,导致膜结构及其功能发生故障,肝细胞内 GPT 溢出,而使 SGPT 升高。由此可以推测,病毒清注射液抑制  $\text{CCl}_4$  诱导的小鼠 SGPT 升高的作用,与其防止三氯甲基根( $\text{C}\cdot\text{Cl}_3$ )诱发生物膜脂质过氧化有关。换言之,病毒清注射液可能对肝脏细胞膜有一定保护作用。

文献报道<sup>[3]</sup>,饥饿 16h 以上的小鼠肝糖元含量几乎接近零。此时,肝脏合成糖元的能力很旺盛,若给予葡萄糖,糖元合成加速。本实验看出,  $\text{CCl}_4$  造成小鼠肝脏损伤致 SGPT 升高的同时,肝脏合成糖元的能力下降,而病毒清注射液能有效地保护肝脏糖元的合成能力。

板蓝根、栀子单味和配伍都曾用于临床治疗各种肝炎<sup>[4,5]</sup>。本实验结果进一步证实了这种配伍应用的可靠性和科学性,为临床应用提供了理论依据。

本实验采用联苯双酯作阳性对照。在本实验条件下,病毒清注射液与联苯双酯在降低 SGPT 方面作用相当,而在保护肝脏糖元合成能力方面,病毒清注射液作用较明显。

综上所述,我们认为病毒清注射液对  $\text{CCl}_4$  造成的化学性肝损伤有保护作用,其保肝作用与防止肝生物膜脂质过氧化及促进肝糖元合成有关。

### 参考文献

- [1]湖南医学院第二附属医院检验科编. 临床生化检验. 第二版,1981:249
- [2]Van Der Vist J Biochem J. 1954; 57, 410
- [3]Soylen PO. FEBS Lett. 1973;3,25
- [4]王筠默主编. 中药药理学. 第一版,上海科学技术出版社,1984:40
- [5]全国中草药汇编编写组编. 全国中草药汇编. 人民卫生出版社,1975:497~8