

mol/L 和  $3.42 \times 10^{-5}$  mol/L。Cyp 对正常犬心肌肌质网膜  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性及  $\text{Ca}^{2+}$  摄取功能的抑制作用很弱或较弱。该药的这一选择性抑制作用在心肌缺血、缺血/再灌注或缺钙/复钙损伤等病理情况下具有重要作用,即它通过抑制心肌细胞线粒体的  $\text{Ca}^{2+}$  摄取过程,一方面可减少心肌损伤时储备能量的耗竭,另一方面又可避免心肌线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  超负荷,从而维持线粒体的正常产能功能;而对肌质网相对较弱的抑制效应则有利于充分发挥后者在调节细胞内游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度中的作用,从而减少或避免心肌损伤时细胞  $\text{Ca}^{2+}$  超负荷的发生<sup>[8]</sup>。

以上实验从各个角度提示了 Cyp 这一老药在心血管方面新作用的可能机理,为发掘这一药物的潜力创造了良好的条件。

#### 参考文献

- [1]任世兰,于龙顺,等. 赛庚啉对豚鼠乳头状肌的收缩性与动作电位的影响. 中国药理学与毒理学杂志,1991;5(2):118~20
- [2]刘忠武,任世半,唐明,等. 赛庚啉对豚鼠心室肌细胞钙电流的影响. 中国药理学与毒理学杂志,1993;7(2):122~5
- [3]张庆柱,凌秀珍,等. 赛庚啉抗家兔失血性休克的研究. 济宁医学院学报,1991;14(1):18~21
- [4]Zhang QZ, Ling XZ. Anti-shock effect of Cyproheptadine in rabbit. Acta Pharmacologica Sinica, 1992;13(2):113~5
- [5]Zhang QZ, Wang Q, Zhang CF. Effects of Cyproheptadine on  $\text{TXB}_2$  and 6-Keto-PGF<sub>12</sub> plasma levels in rabbits with hemorrhagic Shock. Acta Pharmacologica Sinica, 1994;15(3):226~8
- [6]HB Xin, BH Zhang, YW Liu. Effects of Cyproheptadine on [<sup>3</sup>H]-D-Cis-diltiazem binding sites in cardiac sarcolemmal membranes of rats. Acta Pharmaceutica Sinica, 1994;29(9):641~6
- [7]辛洪波,张宝恒. 赛庚啉对氧自由基的清除作用. 中国药学报,1993;28(3):161~5
- [8]辛洪波,张宝恒. 赛庚啉对离体犬心肌肌质网  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性和  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  摄取功能的影响. 药理学报,1993;28(2):92~6
- [9]辛洪波,张宝恒,等. 赛庚啉对异丙肾上腺素诱发整体大鼠心肌损伤的保护作用. 中国药理学与毒理学杂志,1993;7(3):176~9
- [10]辛洪波,张宝恒,沈华杰. 赛庚啉对离体大鼠心脏缺钙/复钙损伤(钙反常)的保护作用. 药理学报,1992;27(11):806~11
- [11]辛洪波,张宝恒,沈华杰. 赛庚啉对离体大鼠心肌再灌注损伤的保护作用. 中国药理学报,1994;15(3):253~7

## 浅谈升白细胞中药的有效成分

刘小宇 张欣荣 罗国军\* 车文良\*

(第二军医大学基础部化学教研室 上海 200433)

白细胞减少症是当今临床常见的一种慢性病,对癌症病人进行放疗和化疗或由于病毒感染,脾功能亢进等都能引起白细胞减少。长期以来,人们在研究有效低毒的升高白细胞药物时,越来越重视中药的作用。中药具有多效,双相调节和副作用小的特点,不但能促进机体免疫功能,改善骨髓造血功能,还能减轻化疗药物的毒副作用,同时也有抗肿瘤

转移和对放疗及化疗的增效作用。目前,国内就升高白细胞(以下简称升白)的中药进行了大量的研究报道,但大多数只针对中药的品种,对升白中药的有效成分,尽管也有一些研究,却未见有详细综合的阐述。本文查阅了十余年来有关这方面的研究报道,将中草药中具有升白作用的有效成分总结概述如下。

### 一、小檗胺

小檗胺是存在于小檗属植物中的一种双

\* 第二军医大学军医 94 级学员

苜基异喹啉类生物碱。它具有刺激造血功能、升高末梢血中白细胞、调节机体免疫等功能。据临床报道,小檗胺治疗恶性肿瘤化疗后的白细胞减少症,显效快,疗效佳,有效率达 91.3%。对药物,放射线(铀),慢性肝病,慢性再障及其它病因引起的白细胞减少的疗效,其有效率为 50~70%<sup>[1]</sup>。有实验还表明小檗胺在升高白细胞的同时对乳酸脱氢酶也有一定的影响,随着白细胞数的升高,粒细胞内的 LDH 酶活性增加<sup>[2]</sup>。

## 二、咖啡酸和咖啡酸胺

咖啡酸和咖啡酸胺广泛分布于升麻,茶叶,玉米叶等植物中,现通常由人工合成而得。对 30 个医疗单位 324 例各类白细胞减少症临床疗效分析,咖啡酸口服有效率为 72.5%,咖啡酸胺注射总有效率为 88.2%<sup>[3]</sup>。动物实验也表明,咖啡酸胺腹腔注射对钴 60 照射小鼠白细胞提升 76%。对环磷酰胺注射小鼠引起的白细胞低落实验口服咖啡酸能使白细胞提升 48%,其代谢物自尿中迅速排出,12h 可排出 90%左右,副作用甚微<sup>[4]</sup>。

## 三、桂皮酸和桂皮醛

桂皮酸来源于安息香树,玄参和白杨等植物,桂皮醛是桂皮的主要成分,又称肉桂醛。它们均有明显的抗菌作用,从而具有升高白细胞的功能。有实验报道,兔皮下注射桂皮酸钠 1.5mg/kg,连续 3 日,白细胞升高 200~250%,并可持续 10 日以上<sup>[5]</sup>。另据报道,桂皮酸还对多种因素引起的 SOS 应答反应有抑制和抗突变作用。

## 四、绿原酸

亦称氯原酸。是咖啡酸所形成的酯。茵陈,苳麻以及杜仲树皮等多种植物中皆有此成分,且成分含量可高达 11.29%。绿原酸的升白作用是在苳麻等的止血过程中发现的,它的升白机理可能与它的水解产物为咖啡酸有关。但至今未见有详细的临床报道。

## 五、氧化苦参碱

氧化苦参碱是苦参中的一种生物碱,在苦参和广豆根中均有很高含量。临床上以苦参为主,佐以黄芪制成复方苦参注射液,每日 2 次,每次 2~4ml 肌注治疗白细胞减少症 14 例,有效率为 86.3%<sup>[6]</sup>。用苦参总碱和氧化苦参碱制成的注射液肌注治疗环磷酰胺引起的小鼠白细胞减少症,总有效率达 72.5%。实验研究证明,氧化苦参碱是一种双向免疫调节剂,在低浓度时能刺激淋巴细胞增殖,高浓度时则反而有抑制作用<sup>[7]</sup>。

## 六、千金藤素

千金藤素可由防己科植物头花千金藤和地不容中提得。据 256 例临床观察,千金藤素对肿瘤病人放疗后白细胞减少的防治有效率达 79.5%。有报道用千金藤素合并雌二醇治疗重度急性放射,可提高存活率 86.7%。动物实验证明,正常狗服用千金藤素后,外周血象及骨髓粒系增生活跃<sup>[8]</sup>。

## 七、刺五加多糖

刺五加多糖是从刺五加中提取得到的,可以对抗免疫抑制剂环磷酰胺引起的白细胞减少及脾脏萎缩,临床上用于治疗多种原因引起的白细胞减少症收到一定效果,其有效率为 68.1%。实验证明,刺五加多糖可以通过增加 CFU-D(骨髓粒系祖细胞)的集落数来升高白细胞<sup>[9]</sup>。同时它也可促进小鼠脾脏和胸腺的增生。

## 八、茜草双酯

茜草双酯是由茜草提取物茜草酸合成而来,临床介绍用茜草双酯治疗白细胞减少症 333 例,对其中原因不明的 139 例,有效率为 68.4%。因放疗和化疗所致者有效率达 83.5%。对服用抗结核药和抗病毒感染药后所致白细胞减少,用药后 24h,白细胞升高 1000/mm<sup>3</sup><sup>[10]</sup>。它的药理作用主要是加速储存池的白细胞大量释放造成周围血中杆状粒细胞的比例增高。并且临床证实,在一定范围内,服用剂量愈大升白作用愈快愈明显<sup>[11]</sup>。

### 九、升白宁

升白宁是八角茴香的提取物,化学名为甲醚苯丙烯。据 25 所医院 452 例临床观察,对肿瘤病人因化疗所致白细胞减少,有效率分别为 88.5% 及 87.3%。动物实验表明,正常狗一次口服升白宁汤胶丸 200mg/只,48 小时白细胞数为用药前的 161%。(P < 0.05)。肌注 300mg/只,停药后两天,白细胞仍为用药前的 157%<sup>[12]</sup>。

### 十、人参皂甙

人参皂甙是人参的主要活性成分,它能使骨髓有核细胞增加,并有较强的抗放射作用,临床把人参皂甙制成的片剂用于治疗晚期恶性肿瘤因放疗和化疗所致的白细胞减少,总有效率为 82%。

### 十一、阿魏酸钠

阿魏酸钠是川芎的主要成分,具有抗辐射、升白等多种作用。实验报道,它能削减人多形核白细胞吞噬杀菌功能,使细胞的髓过氧化物酶释放减少,从而升高白细胞。在临床观察的 312 例中对放射因素化学因素引起的白细胞减少,其疗效显著,有效率分别为 91.2% 和 85.71%<sup>[14]</sup>。用于患急性放射病的动物,可使小鼠存活率提高 30%,犬生存率提高 42.9%。

### 十二、黄芪甙

黄芪甙是黄芪的主要活性成分,能调节机体免疫功能,可以诱生  $\gamma$ -干扰素,促进 NK 细胞活性和刺激淋巴细胞转化,使末梢血、胸腺的淋巴细胞数及 T 细胞数明显增加。它对环磷酰胺、 $^{60}\text{Co}-\gamma$  射线引起的末梢血液中白细胞减少有明显升高作用<sup>[15]</sup>。临床报道,用 150% 黄芪液每日 2mg 肌注,治疗多种原因所致的白细胞减少症,7~17d 以后,61.2% 患者的白细胞可增加  $1000/\text{mm}^3$  以上。

### 十三、去甲斑蝥素

去甲斑蝥素乃斑蝥主要成分斑蝥素除去两个甲基后所得。临床报道有良好的抗癌升

白作用。用于治疗癌症,有 72% 的患者白细胞有不同程度的提高<sup>[16]</sup>。

### 十四、齐墩果酸

齐墩果酸来源于滋阴药女贞子。能促进小鼠骨髓多能干细胞及粒系祖细胞增殖。用齐墩果酸加上一些补益药制成片剂,治疗由于化疗引起的白细胞减少,有效率为 95.6%<sup>[17]</sup>。实验证明齐墩果酸对环磷酰胺及氨基甲酸乙酯引起的染色体损伤有保护作用。临床用 100% 的女贞子针剂肌注,每次 2~9ml,每日 1~2 次,可预防和治疗因放疗和化疗引起的白细胞减少症<sup>[18]</sup>。

目前,临床用于治疗白细胞减少症的中药越来越多,而且取得了肯定的疗效。但是我们应该看到的是,由于大多数采用的是水煎剂或多味中药混合而成的汤剂,而对于其中真正起升白作用成分并没有进行深入细致的研究,无形中给中药资源造成了不必要的浪费。在本文中提到的一些有效成分,有的还仅仅局限于动物实验的阶段。这就对我们中医学的研究工作者提出了这样一问题:如何根据这些有效成分,进一步开发中药的资源。如何在这诸多的有效成分中找到它们结构与疗效之间的关系,从而合成新一代的高效、低毒的升白药物。

### 参考文献

- [1] 杨科,赵晓琳,肖培根. 小檗胺的升白细胞作用与临床疗效观察. 药学通报,1982;17(4):219
- [2] 阎晓红,苏秀兰,孔力,等. 小檗胺在升高白细胞的同时对乳酸脱氢酶的影响. 1991;7(5):382
- [3] 吴兰儿. 新止血、升白药—咖啡酸,咖啡酸胺. 南京药学院学报,1980;(2):24
- [4] 徐麒本,李耐三,邵鹤生,等.  $^3\text{H}$ -咖啡酸体内过程研究. 药学通报,1980;15(3):141
- [5] 柯铭清. 中草药有效成分理化与药理特性. 湖南:湖南科学技术出版社,1982;227
- [6] 余南才. 复方苦参注射液升白作用研究简报. 中药通报,1983;8(3):39
- [7] 王会贤,章灵华,杜守英,等. 氧化苦参碱对淋巴细胞增殖的影响. 中草药,1994;25(7):362
- [8] 张明华,丁振海,杨如俊,等. 雌二醇合并千金藤素治疗

- 狗急性放射病的疗效观察. 第二军医大学学报, 1982; (1):56
- [9]齐笑庸, 张乃忠, 王均衡, 等. 刺五加对小鼠外周血白细胞数及骨髓粒系祖细胞集落形成的影响. 中华血液学杂志, 1983; 4(6):357
- [10]肖前玲. 茜草双酯对临床白细胞减少防治疗效观察. 新药与临床, 1986; 5(5):257
- [11]张肇和. 茜草双酯升白细胞作用临床观察. 中西医结合杂志, 1983; 3(2):98
- [12]宋书元, 王明之. 升白宁的升白作用及其毒性研究. 药学通报, 1980; 15(3):142
- [13]周际台, 马伟仪, 王金万. 人参皂甙对化疗所致白细胞减少的疗效观察. 肿瘤防治研究, 1987; 14(3):149
- [14]中医研究院中药研究所肿瘤组. 补药全药对环磷酰胺所致白细胞减少的实验观察. 肿瘤防治研究, 1977; (2):25
- [15]张银娣, 徐勤娥, 尤丽芬, 等. 黄芪苷升高白细胞及抗应激作用的研究. 南京医学院学报, 1992; 12(3):244
- [16]王广生, 董成, 张贺忠. 去甲斑蝥素升高白细胞作用的研究. 药学通报, 1987; 22(9):517
- [17]王晋源, 周淑意, 段雪清. 升白片治疗白细胞减少症的临床及实验研究. 1988; 29(1):32
- [18]张德蕴. 中药治疗白细胞减少症的近况. 中医药信息, 1987; 1:30

## 86 例输液反应样品检查与分析

张 岩 梁金喜 崔苏镇 张 华

(济南军区总医院药剂科 济南 250031)

输液疗法是临床最常用的治疗手段之一, 是以大输液为载体, 通过静脉给药, 使药物直接进入血液循环, 起效迅速, 给药剂量准确. 输液反应则是一组在输液过程中, 由非原发病引起的全身不良反应, 临床多散在发生. 输液反应最常见的有发热反应、过敏反应、急性肺水肿、微血管栓塞、输液性细菌感染等, 其次空气栓塞, 静脉炎等也可属于输液反应. 常伴有高热, 寒战, 末梢循环不良, 头痛、心率、血压的改变, 呼吸困难, 菌血症等等. 输液反应不仅只是由输液本身造成, 而是由药品制剂, 药物质量, 操作技能, 环境, 输液装置及病员的个体差异, 某一环节的疏忽均可引起输液反应. 我院自 1985~1995 年, 共发生 86 例临床输液反应(只包括送检的), 我们对这些反应样品, 进行了跟踪检查, 包括热原, 微粒, 含量测定等为临床安全有效的用药提供参考.

### 一、内毒素对药物的污染及内毒素的叠加作用

这一点是引起热原反应的主要原因. 药品在生产过程中或在搬运中, 由于破损, 漏

气、或某些生产环节被细菌污染, 当输入人体后即可引起热原反应. 在 86 例反应样品中, 以鲎法检测结果有 21 例样品为阳性. 在阳性结果的 21 例中有 3 例为单一用药, 均为甲硝唑注射液(为外购药品), 其余 18 例为 2~10 种的联合用药. 我们同时作了同批号甲硝唑注射液的对照检查, 鲎法检测也为阳性, 而该液体出厂家兔法检测是合格的, 说明液体含微量细菌内毒素, 虽未达到家兔法的发热阈值, 但已有部分对此量内毒素敏感的病人, 而产生发热反应. 停用此批液体, 改用本院生产, 鲎法控制内毒素限量的甲硝唑注射液后, 临床无一例反应. 在 18 例联合用药的反应样品中, 我们对配伍的 3 个批号的氨苄青霉素, 以鲎法检测细菌内毒素, 采用 10 $\mu$ g/ml 氨苄青霉素钠, 以灵敏度为 1Eu/ml 的鲎试剂进行检测, 均为阳性, 与临床反应相符, 说明鲎法检测氨苄青霉素中微量内毒素, 灵敏度高, 而家兔法对此量的内毒素还无法检出. 氨苄青霉素在制备生产中, 6-APA 基本上都是用青霉素 G 经酶裂解, 故可能由 6-APA 带入此类有程度不同的污染蛋白质