DOI:10.16016/j.1000-5404.1990.04.014

血活素对犬的亚慢性毒性实验研究

任忠文 陈荣德 蔡维福 侯淦泉 李德琼 （野战外科研究所）

提 要 本文报导给犬连续90天注射不同剂量的血活素（15mg/kg，10mg/kg，5mg/kg）。观察动物因长期连续给药而产生的慢性毒性反应和对组织器官功能的损害情况。结果表明本品无毒副作用。从而为血活素的实验研究和临床应用提供可靠的理论依据。

关键词 幼牛血清类；研究设计；血蛋白类；血活素

血活素（小牛无蛋白血清—Solcoseryl）在瑞士、西德、日本等国家已被临床应用于治疗包括消化性溃疡在内的多种疾病，获得了良好效果[1-4]。我们参考了有关资料，用猪血为原料，研究生产出了同类产品，经过大量动物试验、生物学检定，符合1974年上海市药品标准，现已广泛应用于临床。为了进一步探索血活素的安全使用范围，本文研究了连续给犬注射血活素90天的长期毒性实验，观察动物因长期连续给药而产生的慢性毒性反应和对组织器官功能的损害情况，从而为血活素的实验研究和临床应用提供可靠的理论依据。

1 材料和方法

正常家犬16只，年龄5～6个月，体重8～10kg，实验分2组，实验组12只，对照组4只，雌雄各半，1笼1只饲养。实验组各分为大、中、小3个剂量组，每日肌肉注射血活素1次，剂量15mg/kg、10mg/kg、5mg/kg。此剂量分别相当于急性毒性实验量的1.5%、1%、0.5%，人用量的15倍、10倍、5倍。对照组注射与中剂量组等量的生理盐水作对照，连续注射90天。在注射前2h，注射后2h、30天、60天、90天分别作以下的指标测定。

检查指标

① 一般体征：体重、体温、呼吸、行为等。

② 心电图：动物用3%的戊巴比妥钠0.3ml/kg麻醉后，30min测定心电图。

③ 血液分析：血液分析用 SEQUOIA TUSNES CD900 血液分析仪测定所有动物的白细胞（WBC）、红细胞（RBC）、血红蛋白（HGB）、压积（HCT）、平均细胞容积（MCV）、平均细胞血红蛋白（MCH）、平均细胞血红蛋白浓度（MCHC）、血小板（PLT）。

④ 血气分析：用IL1302血气分析仪测定。

⑤ 肝、肾功能检查：谷丙转氨酶（GPT）、谷草转氨酶（GOT）、尿素氮（BUN）、肌肝(Cr) 测定。

⑥ 尿常规，钾、钠测定。

⑦ 病理检查：肉眼观察，动物活杀后剖验，观察记录心、肝、脾、肺、肾的变化情况，标本用10%福尔马林液固定、石蜡包埋，HE染色后作镜检观察。

2 实验结果

2.1 实验过程中两组动物均未见耸毛、抽搐、兴奋不安、呼吸异常等症状，在精神状况上两组动物也无明显差异。实验组和对照组注射前与注射后的平均体重增长情况，体温、呼吸、心率、心电图检查均在正常范围，未见异常改变。

2.2 尿常规检查：给药前各组动物均有少量精虫和少许磷酸盐结晶。给药过程中检查结果除60天中剂量组有1例见有1～5个红细胞外，其余动物均有0～3个上皮细胞，0～2个白细胞，各组动物均有少量

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

精虫和少许磷酸盐结晶，对照组和大剂量组各有2例有1～2个颗粒管形，其余均未见异常改变，各组间无差异。

2.3 血液分析：两组实验动物注射前和注射后的WBC、RBC、PLT、HGB均维持在（7.5～15.3）$\times 10^9$/L、(6.66～9.99)$\times 10^{12}$/L、(170～260)$\times 10^9$/L、89～158g/L之间。HCT、MCV、MCH、MCHC亦在正常范围内，各组间无明显差别（$P>0.05$）。

2.4 血气分析：两组实验动物注射前和注射后的血气分析结果pH、PCO_2、PO_2、HCO_3均在正常范围内，各组间无显著差别（$P>0.05$）。说明注射血活素对呼吸功能和酸碱平衡无影响。

2.5 血液生化指标测定：

①肝功能：实验结果表明，实验组和对照组动物注射前后的肝功能测定GOT为1883.7～2175nmol·s^{-1}/L，GPT为1897～2092nmol·s^{-1}/L，两组间无明显差别（$P>0.05$）。

②肾功能：血浆Cr、BUN测定，两组实验动物注射前后测定结果均无明显差异（$P>0.05$）。K^+、Na^+测定结果两组亦都在正常范围内，以上测定的结果表明，注射血活素对肝、肾功能无影响。

2.6 病理检查：实验结束后次日，所有动物放血活杀，然后作剖验，取心、肝、脾、肺及两侧肾脏组织，经10%福尔马林液固定，石蜡包埋，HE染色后作镜检。

大体观察：动物活杀后解剖观察心、肝、脾、肺、肾等脏器，均未发现有质变、肿大现象，色泽正常，所有动物脏器未发现有异常改变。

镜下观察：所有动物的脏器未见有坏死或炎性病变，仅见部份动物的脏器显轻度充血，实质细胞轻度变性，少数动物肾脏髓质的小管腔中可见少量透明蛋白管形，个别动物的肺脏偶见小的出血区，大多数动物的脏器中有幼丝虫，这些改变在实验组和对照动物中都可见到，各组间亦无异常差别。因此，这些改变显然无病理学意义。从上述镜检结果看，血活素长期注入动物肌体后，不会对动物脏器产生毒性损伤作用。

3 结果与讨论

很早就有人用动物血液中分离出来的无蛋白血清治疗各种疾患，国外现已从小牛血液中提取Solcoseryl制成产品，并广泛应用于临床。猪无蛋白血清国外尚无研制和临床应用的报导，经处理除去蛋白质的猪无蛋白血清，是1种微黄色的透明高渗性溶液，pH7.4，每ml含干物质20～30mg，根据国外同类产品的报导，在干物质中大约有70%是无机物，其余是有机物，如：氨基酸、酮酸、嘌呤、脱氧核糖核苷、小分子的寡肽类物质[6-8]。我们所研制的猪无蛋白血清，其干物质含量、无机物和有机物测定，氨基酸类和小分子的寡肽类分析结果都基本与国外小牛无蛋白血清分析结果一致，同时还发现本品含有微量元素铜、锌等。经过我们的大量动物实验，生物学检定和本实验结果表明，可以确信，血活素注入动物肌体后可以被肌体吸收利用、排除，不会在肌体内残留，不会对肌体产生毒性损害作用，即使是连续长期较大剂量地应用也是如此。

参 考 文 献

1. 李志毅。小牛无蛋白血清。国外医学：生物制品分册 1979；2(3):26
2. 陈荣德，等。血活素对小白鼠烧伤创面愈合的影响。第三军医大学学报 1982；4(3):19
3. Charlesworth D. Intra-arterial infusion of solcosergl: a clinical trial of a method of treatment for pre-gangrene of the lower limb. Brit J Surg 1975; 62(5):337
4. Malaker K. et al. Effect of solcosergl on the survival of skin-grafts and the healing of donor sites in rats. Brit J Surg 1970; 57(3):221
5. 杨松榆，等译。生物化学原理。下册，科学出版社，1979:585
6. 南开大学生化教研室，等译。生物化学原理。上册，科学出版社，1979:63

（收稿：1989.07.18；修回：1989.11.28）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Chronic Sub-toxic Experiment of XUEHUOSU on Dogs

Ren Zhongwen, et al. (The Research Institute of Surgery, Third Military Medical College)

Different doses (15, 10, 5mg/kg/day) of XUEHUOSU are injected into the experimental dogs in 90 d successively. Observing the experimental animals whether chronic sub-toxic reaction due to the drugs injected occurs and the visceral organ and tissue functions are disturbed by the drugs injected continuously, is reported. The results show that there is not any toxic reaction or adverse effect. Thus, this experiment and study may provide the theoretical base for some experimental research and clinical use of XUEHUSOU.

Key works: solkoseryl/TO; research desingn; blood proteins; XUEHUOSU

(上接308页)

pared on 2 successive films to observe the dynamic changes. The average width of this part is 5.41±1.32mm, and the average length 12±3.67mm. The shape of this segment can be divided into 4 types: small tubular type, reverted calabash type, reverted conical type and suspended cavity type. The length and width of this segment are changeable in different phase of filling. Suggestion: the radiologists must be familiar with the normal variations of this segment in order to improve their diagnostic accuracy of the disorders of the lower end of the common bile duct.

Key words: common bile duct/AH; cholangiopancreatography, endoscopic retrograde; radiography/MT

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net