

编号：0172

内 部

科学技术成果报告

止血纤维的研制及其应用

科学技术文献出版社

科学技术成果报告

止血纤维的研制及其应用

(内部发行)

编者: 中国科学技术情报研究所

出版者: 科学技术文献出版社

印刷者: 中国科学技术情报研究所印刷厂
新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

开本: 787×1092 1/16 印张: 1.25 字数: 32 千字

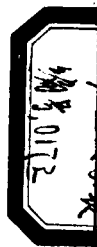
1980年10月北京第一版第一次印刷

印数: 1—1,560册

科技新书目: 173—28

统一书号: 14176·50

定价: 0.24 元



目 录

前言.....	(1)
一、止血纤维的制备工艺.....	(1)
二、动物止血效果.....	(2)
三、毒性实验.....	(4)
四、组织吸收过程的观察.....	(5)
五、止血作用原理的初步探讨.....	(9)
六、讨论.....	(12)
七、小结.....	(14)
八、止血纤维的临床试用.....	(15)

止血纤维的研制及其应用

中国医学科学院血液学研究所 重庆天然气化工研究所

前 言

止血药在平时和战时都具有重要作用。十几年来,我国医药科技人员已研制和生产了多种内服和外用止血药。为研制出高效速效的止血药,中国医学科学院血液学研究所总结和筛选中西止血药的基础上,选用明胶和低聚合度聚乙烯醇共纺研制出止血纤维,止血效果有较明显的提高。此后,他们与庐山植物园、中国人民解放军171医院、重庆天然气化工研究所、成都科技大学等单位协作,作了进一步的研究,现已基本定型。经482只动物的2453次实验证明,该药止血迅速,安全可靠。进而组织临床试用,经29个医疗单位试用923例,均收到良好的止血效果。

一、止血纤维的制备工艺

(一) 中草药及原料

(1) 枫树叶粗提取物的制备:采用金縷梅科植物枫香(*Liquidambar Taiwaniana Hance*)元叶入药。枫叶产地分布甚广,以中南、华东、西南各省为主,夏、秋采收,晒干备用。

取枫叶干粉100克加50%乙醇500毫升,在水浴上加热煮沸40分钟,过滤、收取滤液I。第二次加50%乙醇300毫升煮沸40分钟,过滤、收取滤液II。第三次加50%乙醇250毫升煮沸40分钟,收取滤液III。合并三次滤液,过滤弃去沉淀物后,减压浓缩至无醇味,继续于水浴上蒸发至干即为枫叶粗提物。得率约为原药的20—22%,因产地和采收季节不同,略有变动。

(2) 盐酸小檗碱(盐酸黄连素):规格见中华药典一九六三年版第二部98页。

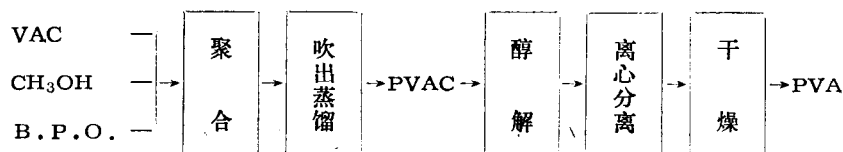
(3) 明胶:选用一级明胶。见中华药典241页。

(4) 甲醛:见中华药典307页。

(二) 聚乙烯醇(PVA)的制备

低聚合度的聚乙烯醇的制备分三个步骤:即由醋酸乙烯(VAC)聚合得到醋酸乙烯

(PVAC), 再由PVAC醇解得到PVA。



(三) 止血纤维的制备

纺丝工艺示意如下:

PVA溶胀 明胶溶胀

溶解→混溶→过滤→脱泡→凝固成型→导盘拉伸→卷绕→切断→湿热处理→
(Ⅰ段空气拉伸)(Ⅱ段空气拉伸)

水洗→脱水→浸药→风干→开棉→包装→消毒→成品

二、动物止血效果

实验方法, 切脾、肝及股动脉止血法均按全国止血药考核方法进行。

(一) 不同部位的止血效果

73条狗分别在脾、肝、肾、股动脉、颅骨板障等5个部位造成严重出血, 然后用止血纤维进行止血效果的观察。

(1) 脾脏止血效果

56条狗的脾脏切除 $3 \times 2 \times 2$ 厘米左右, 做72次止血实验, 平均止血时间1分30秒, 止血率100%。

(2) 肝脏止血效果

7条狗的肝脏切除 $3 \times 2 \times 2$ 厘米左右, 做12次止血实验, 全部在2分钟以内止血, 平均止血时间1分10秒。

(3) 肾脏止血效果

7条狗的肾下端切下 $2.5 \times 2 \times 1$ 厘米左右, 呈涌泉状或喷射状出血, 做10次止血实验, 平均止血时间3分20秒, 止血率100%。

(4) 股动脉止血效果

49条狗作股动脉全断术65次, 平均止血时间3分48秒, 止血率90.46%; 6条狗股动脉三分之一横断造成喷射状出血, 7次止血实验的平均止血时间为6分15秒, 止血率100%。

(5) 颅骨板障止血效果

将3条狗的顶骨取下 1.5×2 厘米, 造成板障静脉窦严重涌血, 共作7次止血实验, 均在2分钟内止血, 止血率100%。

(6) 用⁶⁰Co照射(剂量为350拉德)的狗的止血效果

3条狗照射350拉德10天后,血小板降至1万—2.5万/毫米³,白细胞降至1000—2000/毫米³,皮肤、粘膜出现出血点,出血时间13—14分钟。用该组照射狗的脾、股动脉进行止血实验,脾脏平均止血时间7分24秒,股动脉为9分15秒。实验结果表明,对有出血倾向的照射狗,局部使用止血纤维有一定的止血疗效。

(二) 与国内部分止血药止血效果的比较

为了解止血纤维的止血疗效水平,将国内用于临床的几种主要止血药与本止血纤维作了动物止血效果的比较,结果见表1。

表1 与国内部分止血药止血效果的比较

药 物	脾 脏			股 动 脉		
	止血次数	平均止血时间	止血率(%)	止血次数	平均止血时间	止血率(%)
止血纤维	37	1分30秒	100	65	3分48秒	90.46
不浸药止血纤维	20	2分30秒	100	20	6分35秒	80.0
明胶海绵	24	3分28秒	100	23	7分06秒	35.8
CMC	15	2分28秒	93.3	11	5分15秒	25
海藻酸纱布	10	3分12秒	90	10	7分12秒	40
云南白药	7	9分	71.5	15	11分8秒	20

(三) 止血可靠性的观察

止血后是否会发生再出血现象,这是评价外用止血药的重要指标。为验证止血纤维的止血可靠性,我们对动物在用止血纤维后3—5分钟的局部及24、48小时后创面进行了病理学的观察。

(1) 肉眼观察

26个肝、脾、肾创面和10条全断股动脉中除一个肝创面在24小时解剖发现止血纤维脱落(但未发生再出血)现象外,其余创面与止血纤维均附着良好,也无再出血现象。将止血纤维去掉,可见创面有一层紫红色凝血膜,创面亦未发生再出血现象。

(2) 显微镜下观察

止血后3—5分钟,止血纤维与创面粘着紧密,其中有大量红细胞分布于止血纤维与创面之间,有的可见有纤维蛋白样物质。

止血后24、48小时的肝、脾、肾创面,止血纤维与受损组织和凝血块形成一个完整的被覆物,将创面覆盖而达到止血目的。并见纤维母细胞、毛细血管长入凝血块中,血块开始机化。

股动脉断端可见新鲜血栓形成,与股动脉断端附着较紧,其中存在大量红细胞、纤维蛋白和少量白细胞、血小板及止血纤维等。

(3) 电子显微镜下观察

可见血小板的颗粒区变成空泡区,血小板周围有颗粒状物质,还有周期性横纹的纤维蛋

白。止血数小时后,可见到纤维母细胞长入血栓中,并有分泌胶元的现象。说明血栓在较短时间内开始机化,止血是可靠的。

止血实验后,将狗继续观察30天解剖,脾创面愈合良好。

三、毒 性 实 验

(一) 原料毒性实验

(1) 枫叶提取物急性毒性实验

小鼠口服最小致死量大于20克/公斤体重。腹腔注射半致死量为2.13克/公斤体重。

(2) 聚乙烯醇急性毒性实验

小鼠口服13.3克/公斤体重时,动物健康生存。大鼠按4克/公斤体重腹腔注射,观察7天后再以同量剂量连续注射3天,每天一次,观察7天,大鼠饮食、精神等无明显改变,体重渐增,无一死亡。12只健康家兔静脉注射5%聚乙烯醇溶液,每只30毫升,连续注射3天共90毫升,观察3—5天无异常现象;将兔处死,取肝、脾、肾、肾上腺、骨髓等组织作病理观察,全部动物脏器未见毒性损害及药物蓄积现象。

(3) 聚乙烯醇的慢性毒性实验

将灭菌聚乙烯醇溶液(10%)注射到3只小狗(出生2—3个月)臀部肌肉内,饲养五年,小狗生长正常,雌狗正常孕育。处死解剖作病理学观察,未见网状内皮系统被封闭和细胞恶性增生等现象。

(二) 止血纤维毒性实验

(1) 急性和亚急性实验

1. 大鼠腹腔埋藏急性实验:健康雄性大鼠12只,体重250—300克,将灭菌止血纤维20毫克埋入大鼠腹腔,分别于手术后1、2、12天解剖做病理观察。观察结果见表2。

2. 家兔腹腔埋藏毒性实验:取健康家兔9只,雌雄均有,体重2公斤左右,将灭菌止血纤维按0.25克/公斤体重埋入家兔腹腔,分别于埋入后5—6天(4只),40天(2只),50天(3只)将兔处死,观察局部创面及脏器反应。实验结果表明,局部创面初期为急性炎

表2 大白鼠腹腔埋藏止血纤维急性毒性实验结果

动物数	天 数	大 体 观 察 结 果	显 微 镜 下 观 察 结 果
9	1—4	止血纤维被网膜包绕,包绕网膜轻度充血,余网膜及各脏器未见异常及粘连现象。	见少量纤维状异物,大量分叶核白细胞浸润,形成肿块,被纤维结缔组织包裹。肝、脾、肾未发现器质性改变。
3	12	止血纤维被网膜包绕,包绕网膜上可见微血管较多,脏器未见异常及粘连现象。	可见纤维囊腔,有大量噬细胞及淋巴细胞浸润,囊壁内有纤维状异物。

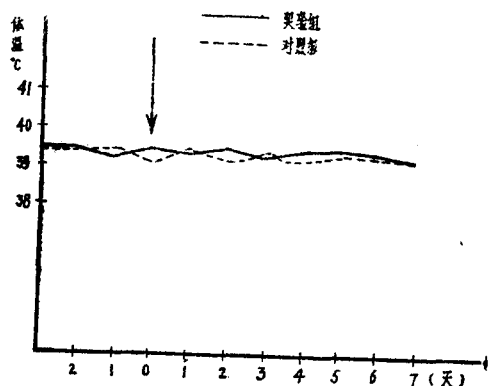


图1 家兔腹腔埋入止血纤维后体温的变化

症反应,以后逐渐为慢性炎症所代替,结缔组织增生,并将止血纤维包裹起来,为巨噬细胞吞噬。各脏器未发现明显的器质性改变。

3. 家兔腹腔埋入止血纤维后体温变化的观察:选用10只体重2公斤左右的健康家兔,其中6只按0.25克/公斤体重止血纤维埋入腹腔,于埋入前2天及埋入后7天每天测定体温两次。对照组4只,将腹腔打开不放置止血纤维缝合。两组在术前及术后体温变化基本在正常范围内(见图1)。

4. 止血纤维对脏器粘连反应的观察:用健康家兔9只,体重2公斤左右,在同一家兔的肝脏剪切 $1.5 \times 1 \times 1$ 厘米组织,造成出血创面,一叶用止血纤维止血,另一叶用棉花纤维止血,止血后将腹腔缝合,于术后24小时、48小时解剖观察,发现9只兔的大网膜大部分粘连在棉花纤维创面上,而止血纤维创面表面光滑,未见粘连现象。

5. 止血纤维洗液急性毒性观察:为观察止血纤维吸附的可溶性物质所引起的毒性反应,将止血纤维1克加50毫升蒸馏水,于37°C水浴中洗30分钟,将洗液浓缩成三种浓度进行观察:第一组,0.083克纤维洗液/每只小鼠(相当于4克纤维/公斤体重);第二组,0.16克纤维洗液/每只小鼠(相当于8克纤维/公斤体重);第三组,0.5克纤维洗液/每只小鼠(相当于25克纤维/公斤体重)。

小鼠体重18—20克,雄性,每组10只,按上述浓度于每只小鼠腹腔注射浓缩液1毫升,注射后即刻观察,第一、二组小鼠无明显改变;第三组有轻度纵毛发呆,进食少。4小时后观察,第一、二组无异常,第三组精神稍差,进食少。至10小时后第三组基本恢复正常。临床一般用量都在5克以内,说明其安全系数是很大的。

(2) 慢性毒性实验

取健康雄性大鼠10只,体重250—300克。实验组6只,将灭菌止血纤维100毫克、50毫克分别埋入腹腔及背部皮下。对照组4只与实验组作相同手术,但不埋入样品。喂养373天、436天后解剖进行肉眼及显微镜观察。结果除对照组1只大鼠腹腔生一副神经瘤外,其余未发现异常现象。1只373天和全部436天(3只)大鼠腹腔埋藏的止血纤维已不存在。显微镜下观察,373天者局部组织仍可见纤维状异物被结缔组织包裹,其中有大量异物巨细胞和噬细胞反应,以及淋巴细胞浸润;而436天的大白鼠除1只的网膜尚有异物巨细胞反应和慢性细胞浸润外,其余与对照组相同。说明使用止血纤维远期亦很安全。

四、组织吸收过程的观察

为了阐明止血纤维在体内的吸收过程,我们应用病理和电子显微镜进行了观察。

(一) 实验方法

(1) 家兔肝、肌肉埋藏吸收实验

选用体重2.5公斤左右的家兔，在无菌条件下，于家兔的肝及臀部肌肉内埋入一定量消毒止血纤维，术后分别于20、40、90、225天解剖，于埋藏部位取样。

(2) 狗的脾、肌肉、腹腔埋藏吸收实验

选用健康狗，以硫喷妥钠全身麻醉剖腹，在脾处造成出血创面，用无菌止血纤维止血，将止血后的创面及附着在上面的止血纤维放回腹腔，术后第7、29、41、78、119、165天解剖取样。

将0.5克无菌止血纤维埋入狗的腹腔，150天后解剖，观察止血纤维的吸收情况。

上述取样标本，部分放入10%甲醛溶液中固定，石蜡包埋，切片，H·E涂色，作病理观察。部分样品切成适当小块，放入6%戊二醛磷酸缓冲液固定，1%OsO₄固定液固定，常规丙酮脱水，环氧树脂包埋，超薄切片，醋酸铀及枸橼酸铅双重染色，作电子显微镜观察。

(二) 实验结果

止血纤维在家兔、狗的肝、脾、肌肉以及腹腔埋入后不同时间进行解剖观察，结果表明止血纤维是可被组织吸收的，不同动物吸收速度不同，吸收的快慢与埋入量和埋入部位有关。



图2 止血纤维埋入家兔肝脏20天病理切片
Hf——止血纤维 L——肝脏



图3 止血纤维埋入家兔肝脏40天病理切片
Hf——止血纤维 L——肝脏



图4 止血纤维埋入家兔肝脏225天病理切片

表3 止血纤维肌肉及肝脏埋藏吸收实验结果

埋入天数	动物数	埋入部位	显微镜下所见	电子显微镜下所见
20	2	肌肉 肝脏	创面有大量纤维状呈淡兰色异物, 被吞噬细胞包围, 有异物巨细胞反应, 纤维细胞增生, 灶性分叶核白细胞浸润。 同上 浆细胞、淋巴细胞浸润。	吞噬细胞包围止血纤维, 细胞内有大量各种形状、大小不同的纤维碎片以及消化产物。
40	2	肌肉	创面局限性大量纤维状无色异物, 被吞噬细胞包围, 异物巨细胞反应, 轻度纤维组织增生, 纤维本身部份区域已发空, 呈空泡状、长隙状, 并有浆液细胞血管渗入。	细胞的吞噬及消化作用继续进行, 溶酶体明显增多, 髓纹样现象较前增加, 说明吞噬细胞不断吞噬和消化止血纤维。
90	2	肌肉 肝脏	剖面局限性异物沉着, 有少量异物巨细胞反应, 纤维组织轻度增生。 创面局限灶性异物沉着, 纤维大多数变成羽毛状碎片, 有轻度巨细胞反应, 周围纤维组织囊变得很薄, 吞噬细胞减少。	
225	3	肌肉 肝脏	未见异物, 但可见局限灶性含有色素之噬细胞。 肝包膜明显增厚, 少数圆形细胞浸润, 该部肝细胞脂肪变异的色膜内未见异物沉着和异物反应。	

表4 止血纤维埋入狗的脾、肌肉吸收实验结果

动物号	病理号	天数	埋入部位	显微镜下观察结果
107	78104	29	脾脏 肌肉	创面有少量纤维状异物, 有异物巨细胞反应及淋巴细胞浸润, 创面纤维结缔组织增生。 可见纤维状异物被纤维结缔组织包绕, 其中有异物巨细胞反应及淋巴细胞浸润。
89	78068	77	脾脏	创面有纤维状异物, 纤维多为碎片状, 异物巨细胞反应较明显, 并可见吞噬异物现象。可见炎性细胞浸润, 脾滤泡增生活跃, 含铁血黄素沉着。
87	78102	129	脾脏 肌肉	创面有少量的纤维状异物, 呈碎片状, 可见含有异物的噬细胞, 轻度的异物巨细胞反应, 有淋巴细胞浸润, 含铁血黄素沉着。 少量碎片样纤维状异物, 被纤维结缔组织包绕, 有的已被噬细胞所吞噬, 有异物巨细胞反应。
104	78158	165	脾脏 肌肉	创面结缔增生, 在纤维结缔组织间可见淋巴细胞反应, 偶见异物巨细胞, 个别散在的纤维状碎片异物, 大量含铁血黄素沉着。 可见少量纤维状异物及噬细胞反应。

(1) 病理观察

止血纤维埋入组织后(家兔、狗),初期(一周左右)表现为急性炎症反应,逐渐变为慢性炎症,纤维状异物周围出现大量的吞噬细胞和异物巨细胞,纤维母细胞增生,并将异物包裹。随着时间的延长,异物明显减少,最后可被吸收。家兔实验结果见表3和图2、3、4,狗的实验结果见表4。狗的腹腔埋入150天后解剖,止血纤维全部吸收。

(2) 电子显微镜观察

止血纤维埋入后第41天结果,可见较多粗大而电子致密度很高的止血纤维,纤维上有大量空泡(见图5),这些止血纤维被大量的吞噬细胞包围,往往形成细胞“栏栅”,细胞的指状突起彼此互相交错,吞噬细胞内外均有大小不同的电子致密度与止血纤维相一致的碎片。有的碎片仍保持止血纤维的空泡性特点。分布在整個细胞的胞浆中(见图6)。在吞噬细胞

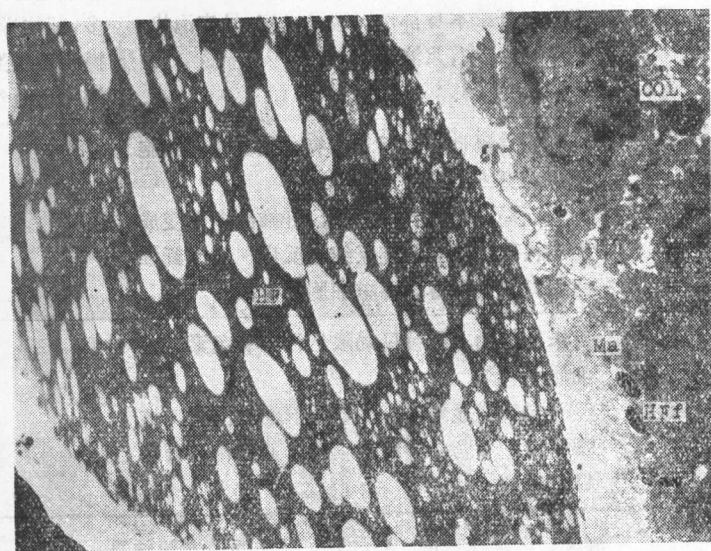


图5 止血纤维埋入41天情况,放大倍数4000倍

Ma——吞噬细胞 COL——胶原纤维 Hff——止血纤维碎片

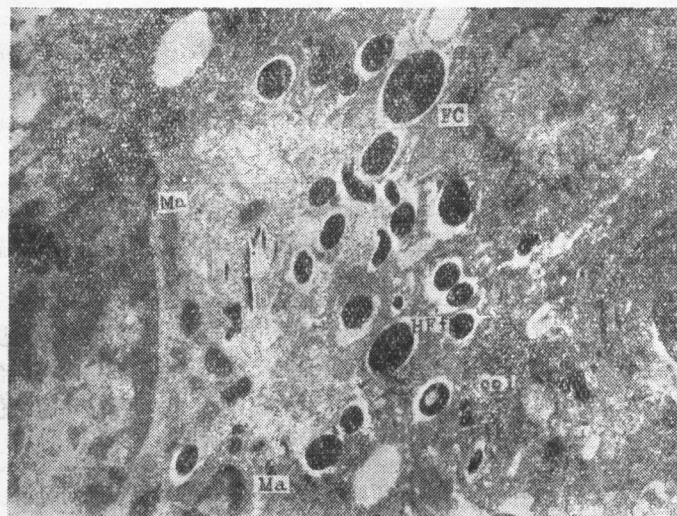


图6 止血纤维埋入41天情况,放大倍数14000倍

Ma——吞噬细胞 COL——胶原纤维 Hff——止血纤维碎片

之间还可以见到一些纤维母细胞,其粗糙型内质网中等发达,纤维母细胞周围有少量的胶原纤维。止血纤维相邻的组织没有看到坏死及异常现象。

78天后,埋入部位未见有粗大的止血纤维,吞噬细胞减少,吞噬细胞内有较多的髓样结构以及溶酶体,有的细胞内仍可以见到止血纤维碎片,细胞比较静止,未见指状突起,没有形成严密的细胞“栏栅”。纤维母细胞较多,细胞之间有大量的胶原纤维,与止血纤维相邻的组织各类细胞结构正常。

从病理及电子显微镜观察表明,止血纤维是可以逐渐被组织吸收的。主要途径是止血纤维先分解成碎片,然后通过吞噬细胞的吞噬作用变成更小的碎片,进而被消化吸收。

五、止血作用原理的初步探讨

我们根据止血过程中血管、血小板、凝血因子三个基本因素,对止血纤维及枫叶提取物的止血作用原理进行了初步探讨。枫叶提取物系配成5—10%水溶液,于沸水中煮30分钟,冷却后过滤,或以2000转/分离心10分钟取上部清液备用。

实验选用的动物有:体重2—3公斤的青紫兰兔,体重250—300克的雄性大白鼠,体重100克左右的地鼠,体重18克左右的雄性小白鼠。

(一) 对止血纤维的观察

(1) 对血小板粘附性的影响

对止血纤维浸枫叶提取物与不浸者进行了比较,以棉花纤维作对照,观察其对血小板粘附性的影响。分别取上述样品2.5毫克,放入粘附球中,再加入枸橼酸钠抗凝血或富有血小板血浆1毫升,进行吸附测定。结果表明,止血纤维有粘附血小板的作用,其表面粘着大量成堆的血小板,而棉花纤维表面光滑,未吸附血小板(见图7)。

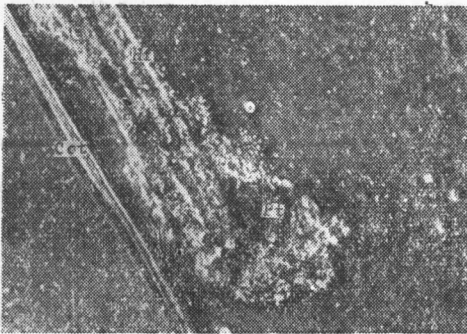


图7 体内实验

Hf——止血纤维表面粘附大量血小板且成堆
Cot——棉花纤维表面光滑,未粘附血小板
Pt——血小板

止血创面实验:将家兔的肝或狗的脾切断1.2×2厘米,用止血纤维止血后1—5分钟,取少量与创面接触的纤维,用生理盐水洗去红细胞,于显微镜下观察,发现止血纤维表面吸附大量血小板聚集成堆,部分已有变形融合,部分外形尚无改变(见图8),甚至可见纤维间有类似纤维蛋白团块物质(见图9)。

(2) 对血栓弹力的影响

采用Harter氏全血复钙法。

为了观察不同物质对止血作用的影响,应在相同表面面积下进行实验,因表面面积与物体的粒度、密度、形状相关。我们将被试样品过筛120—140目,大于120目和小于140目弃之。将120—140目之粉状物分别以相同条件装入5毫升量瓶中,称其重量,求得近似相同表

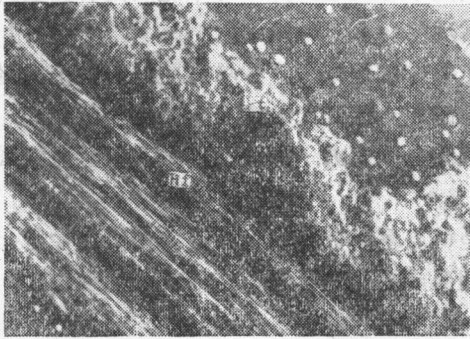


图8 止血创面实验

Pt——血小板, Hf——止血纤维止血纤维表面
吸附大量血小板, 部分已经境界不清。

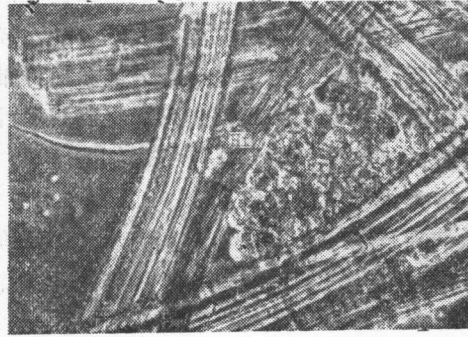


图9 止血纤维间形成纤维蛋白样团块

面面积, 根据求得结果分别称取止血纤维 2 毫克、棉纤维 2 毫克, 放入不锈钢杯中, 进行弹力度测定。实验结果表明, 止血纤维有促进血液凝固 (缩短 γ 值) 和增大血栓弹力度 (ϵ 值) 的作用。棉花纤维未见明显改变。

(3) 对血液凝固时间的影响

取试管 4 只, 一只为空白对照不放任何物质, 其余三管分别放止血纤维、共纺纤维 (不浸药)、棉花纤维各 50 毫克, 每管加 3 毫升血液, 观察血液凝固时间 (试管法)。结果见表 5。实验结果证明, 止血纤维在试管内有明显缩短血液凝固时间的作用。

表 5 止血纤维对血液凝固时间的影响

序 号	药 物	实 验 次 数	平 均 凝 固 时 间
1	止 血 纤 维	20	5 分 3 秒
2	共 纺 纤 维	20	6 分 4 秒
3	棉 花 纤 维	20	8 分 6 秒
4	空 白 对 照	20	10 分 3 秒

(二) 对枫叶提取物的观察

(1) 对血小板粘附聚集功能的影响

将枫叶提取物水溶液按 0.5 克/公斤体重注射兔腹腔内, 在注射前和注射后 60 分钟取心血测定血小板的粘附聚集功能。实验组 9 只兔腹腔注射后 60 分钟, 血小板粘附聚集功能均有增加 (见图 10)。注射生理盐水对照组则无明显改变。

(2) 对血栓弹力度的影响

对上述实验动物作血栓弹力度测定。9 只兔腹腔注射枫叶提取物后, 也有缩短血液凝固时间 (缩短 K 值) 和增大血栓弹力度 (ϵ 值增大) 的作用, 且有显著性。盐水对照组 K 值延长。见表 6。

(3) 对出血时间的影响

1. 腹腔注射组: 共作四组, 每组 7 只兔, 即 1 克/公斤体重, 0.5 克/公斤体重, 0.25

表6 枫叶腹腔注射对血栓弹力的影响

		γ		κ		μ	
		注射前	注射后	注射前	注射后	注射前	注射后
实验组	均值	4.81	4.36	3.83	2.38	81.5	95.35
	显著性	$0.2 > P > 0.1$		$0.01 > P > 0.001$		$0.01 > P > 0.001$	
盐水对照	均值	6.51	6.07	4.46	6.01	83.0	85.5

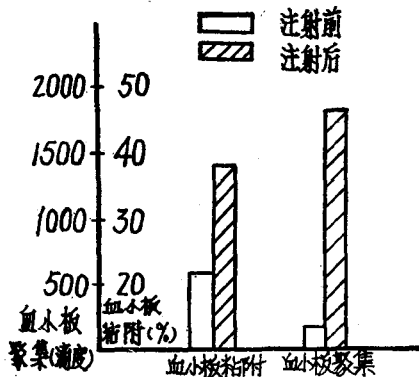


图10 枫叶腹腔注射对血小板粘附及聚集功能的影响 (9只兔平均值)

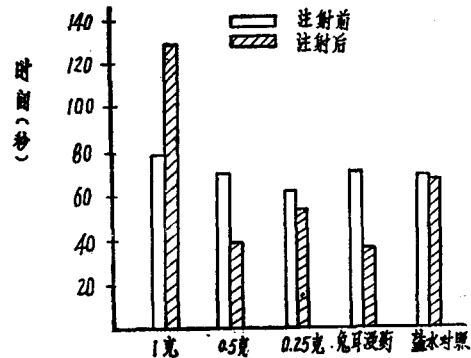


图11 腹腔注射枫叶对出血时间的影响 (7只兔均值)

克/公斤体重，盐水对照组。在注射枫叶提取物前和注射后30分钟分别测定兔耳出血时间。1克/公斤体重组，注射药后出血时间延长。0.5克/公斤体重组，注射药后出血时间缩短。以上两组均有显著性 ($0.01 > P > 0.001$)。0.25克/公斤体重组及盐水对照组未见明显改变。(见图11)。

2. 兔耳浸药组：将兔耳浸入5%枫叶提取物水溶液中30分钟，于浸药前和浸药后30分钟分别测定兔耳出血时间，实验组7只兔浸药后出血时间明显缩短 ($0.01 > P > 0.001$)，盐水对照组无明显变化。

(4) 对微血管的影响

同批枫树叶提取物两次实验，共做小白鼠28只，地鼠8只。于小白鼠肠系膜上及地鼠颊囊上滴加5—10%枫叶提取物水溶液2—3滴，2—3分钟后可见血流减慢，微血管变细，血流停止，3—5分钟后部分血管和血流恢复正常。第二、三次实验中微血管变化不明显。滴加生理盐水时，血流、微血管未见明显改变。

(5) 对红细胞的影响

发现枫叶提取物可使红细胞发生聚集现象，其聚集的程度与枫树叶的浓度有关。

(三) 止血纤维存放不同时间对质量影响的观察

1976年8月14日，将包装好的第一批止血纤维置于室温阴凉处。于1977年8月，1979年6月分别进行止血效果观察及细菌培养试验。实验结果证明，止血纤维装入纸袋，再用二层

聚乙烯薄膜热合密封,以环氧乙烷气体消毒后,在室温存放1020天,其止血效果无明显改变,细菌培养仍为阴性。由此可见止血纤维经长期保存,仍较稳定和安全。还将继续考察,以期确定有效使用时间。

六、讨 论

(一) 止血纤维的毒性

(1) 枫树叶提取物的毒性

经小白鼠腹腔注射,半致死量为2.13克/公斤体重。口服最小致死量大于20克/公斤体重。

以腹腔注射半致死量为例,相当于止血纤维42.6克/公斤体重。若人的平均体重按50公斤计算,则相当于2130克止血纤维。外伤及其手术一般用1—5克止血纤维,说明用药是安全的。

枫叶提取物是用乙醇提取的水溶物,没有进一步提纯,有待今后继续分离提纯。

(2) 聚乙烯醇的毒性

关于聚乙烯醇的毒性,文献报道较多。据Hall等报告,给大白鼠每天反复皮下注射分子量为3700的聚乙烯醇,并同时给高氯化钠饮食,未发现组织学上的病理改变,仅见轻度高血压。

北京制药厂给狗服分子量为70000左右的聚乙烯醇,每日3—7.5克,连续180—367天,总量达940—2842.9克,其肝功能、肾功能、血像以及病理形态学等检查,均无明显变化。口服的聚乙烯醇主要由大便中排出。

本文实验结果:给小鼠口服13.3克/公斤体重,大白鼠腹腔注射4克/公斤体重,连续4天;家兔静脉注射0.5克/公斤体重,连续3天;均未发现不良反应。给狗肌肉注射,观察五年,病理形态学检查,未发现网状内皮系统被封闭和细胞恶性增生现象。实验与文献报道结果是一致的,都证明低分子量的聚乙烯醇是无毒无刺激性的。

(3) 止血纤维的毒性及刺激反应

经大白鼠、家兔、狗的腹腔、肌肉、皮下埋入进行急性、亚急性毒性实验,结果表明,止血纤维均无毒性和刺激性,对脏器的粘连亦很轻微。在大白鼠、家兔腹腔及肌肉埋藏,慢性观察436天,经病理形态学检查,未发现异常和不良反应。

(二) 组织吸收问题

止血纤维埋入动物的肝、脾、腹腔及肌肉中,在不同时间观察,结果证明,该药可被组织吸收。吸收快慢与动物种类,植入部位及数量有关。腹腔埋入0.5克纤维,5个月后再未发现纤维。脾创面肉眼也未见有纤维。肌肉局部仅有少量黄色色素存在。显微镜下观察表明,纤维周围出现异物巨细胞及噬细胞,纤维细胞增生而将异物包裹。被包裹之纤维状异物,有的被分解为小片块,颗粒状,并被异物巨细胞吞噬,随时间延长异物数量明显减少。电子显微镜下观察,也可见吞噬细胞吞噬纤维现象,纤维变为碎片,从大到小逐渐变为颗粒

好的吸水性能。由于纤维很细，可以互相网拉从而增强了物理机械性能；纤维遇到血液，在一定温度下容易溶胀，与创面粘着，同时扩大了与血液的接触面积，血小板较易聚集粘附在纤维上，有利于白色血栓的形成，从而达到迅速止血的目的。从浸药与不浸药两种纤维止血效果来看，浸药后的纤维，止血效果有进一步的提高，这可能与枫叶提取物对正常止血的三个基本因素（血管，血小板，凝血因子）有不同程度的促进作用有关。

在实验中发现，能够粘附血小板的止血药物，其止血效果好，粘附作用的大小与它的表面特性及形状有关。纤维状大于粉状。同一形状的不同物质，其止血作用有明显的差异，如止血纤维和棉花纤维，两者都是纤维状，但前者能粘附血小板，止血效果显著，后者粘附血小板的作用很弱，几乎无止血作用。这说明外用止血药的效果优劣与理想的剂型和药理（止血）作用有着密切的关系。图12是止血纤维的止血作用示意。

从狗的肝、脾、肾、股动脉断端应用止血纤维，止血后3—5分钟、24小时、48小时，解剖后从肉眼、显微镜及电子显微镜的观察，说明止血纤维能促进血液凝固，加速凝血块的机化，因此，止血纤维的止血是可靠的。

（四）外用止血药止血效果的初步分析

生理上的止血，以小动脉为例，由于外伤性损伤，引起小血管的收缩，血液与血管断端胶原纤维接触，血小板可粘附在胶原纤维上，聚集形成白色血栓，机械性的堵塞而暂时止血。随着止血过程的始动产生少量凝血酶，在凝血酶的作用下，血小板发生粘性变形释放ADP，ADP的释放反过来又促进血小板的聚集。在这个粘性变形过程中，可释放出许多生物性物质，如五羟色胺，可使血管进一步收缩，有利于止血；又如血小板因子Ⅲ、因子Ⅳ等等，可促进止血过程，最后形成纤维蛋白，而达到永久性止血。血液与非生理表面接触后，有这样一个变化过程，也就是血液离开血管形成血块的过程。所以小血管破伤后往往可自行止血。外用止血药比细胞碎片、胶原纤维的非生理表面的强度大得多，所以能加速血液凝固而达到迅速止血。

止血药对于止血过程是个外因条件，只有通过促进内因向着有利于止血的方面转化，而且加速这种转化，才能达到有效的止血。

七、小 结

（1）止血纤维是用明胶与低聚合度聚乙烯醇共纺成纤维，再浸入中草药枫叶提取物而制成的。药源广泛，使用方便，可被组织吸收。

（2）用全国止血药考核方法，使用止血纤维止血，狗的脾脏平均止血时间为1分30秒，止血率100%，股动脉全断止血时间为4分钟左右，止血率90%，未见再出血和渗血现象，说明止血迅速可靠。

（3）本品用药安全，经狗、家兔、大白鼠、小白鼠的肌肉、腹腔埋藏后，在不同时间观察，未发现全身及局部不良反应。

（4）初步进行了止血作用原理的研究，实验证明，止血纤维具有粘附血小板，促进血液凝固等作用。