



NEIDUSUXIANGGUANJIBING
ZHILIAOYUJIAN

内毒素相关疾病 治疗与检测

—— 热毒平抗内毒素作用研究

主编 姜 伟



辽宁科学技术出版社

内毒素相关疾病治疗与检测

——热毒平抗内毒素作用研究

姜 伟 主编

辽宁科学技术出版社

· 沈阳 ·

图书在版编目(CIP)数据

内毒素疾病治疗与检测:热毒平抗内毒素作用研究/姜伟主编. —沈阳:辽宁科学技术出版社,1999. 12

ISBN 7-5381-3019-5

I. 内… II. 姜… III. ①内毒素-基本知识②内毒素-疾病-治疗③内毒素-疾病-医学检验 N. R996

中国版本图书馆CIP数据核字(99)第56728号

辽宁科学技术出版社出版发行

(沈阳市和平区北一马路108号 邮政编码 110001)

沈阳市北陵印刷厂印刷

开本:787×1092 毫米 1/32 字数:210千字 印张:9 $\frac{3}{4}$ 插页:1

印数:1-10000

1999年12月第1版

1999年12月第1次印刷

责任编辑:寿亚荷

版式设计:王珏菲

封面设计:庄庆芳

责任校对:王春茹

定价:20.00元

邮购咨询电话:(024)23843953

顾 问 邓文龙

主 编 姜 伟

执行主编 王 真

副 主 编 苏 珣 姜彬慧 许慧艳

编写人员 (按姓氏笔画为序)

王 真 王喜军 王 璐

王月敏 古玉川 冯聚锦

苏 珣 陈 威 金 城

许慧艳 苑庆华 姜 伟

姜彬慧

序 一

内毒素 (Endotoxin) 是存在于革兰氏阴性菌细胞壁外膜中的脂多糖成分, 当机体遭受革兰氏阴性菌感染后, 释放入血的內毒素可引起广泛的病理生理学变化, 如发热、Shwartzman 反应、弥漫性血管内凝血 (DIC)、炎症细胞因子的释放等, 严重者可导致內毒素血症及致死性的內毒素休克, 后者的死亡率可高达 40% ~ 60%, 且其发生率有逐年上升的趋势。

针对內毒素及其毒性效应而设计的抗內毒素治疗已成为国际上学术界研究的热点之一。这些治疗措施主要包括: 內毒素及类脂 A 抗体 (中和作用), 无毒/低毒类脂 A 类似物 (拮抗作用), 化学药品 (如多糖菌素 B 及其衍生物, 化学吸附作用), 抗细胞因子抗体 (中和內毒素诱生的炎症细胞因子), 抗內毒素“受体”抗体 (如 CD₁₄ 及 CD₁₄ 单克隆抗体, 封闭內毒素的膜结合及可溶性“受体”) 等, 这些治疗措施的动物实验显示出良好的抗內毒素效果, 但 II ~ III 期临床试验的结果不甚理想, 故而设计与研究有效的抗內毒素治疗方案并有效地应用于临床实践是內毒素研究领域的最大难题。

热毒平是遵循中医药理论, 从大量的中医经验方和单味中药的广泛临床和实验研究中筛选出来以高热內毒素血症

为主要适应症的新药，于1999年通过国家卫生部审评批准为Ⅲ类新药(国药证字Z-50号)。此前大量的动物实验及临床研究证实该品能抑制内毒素的鲎试验凝集反应，对内毒素所致小鼠致死性毒性具有良好的拮抗作用，对内毒素引起的家兔发热亦有良好的拮抗作用。最近的研究证实，热毒平可显著抑制内毒素介导的局部Shwartzman反应，从坏死直径计算，1g/kg剂量组的抑制率达20.69%，而2g/kg组的抑制率高达71.18%。此外，临床研究表明，本品对高热内毒素血症具有非常明显的治疗作用。

《内毒素相关疾病治疗与检测》从临床角度，对内毒素相关疾病的发生、治疗、诊断及检测作了较为全面的论述，填补了国内在这一领域中专著的空白。相信本书的出版发行有助于促进国内内毒素及相关研究事业的发展。

第二军医大学毒理学
教研室主任、教授



1999年11月8日于上海

序 二

本书介绍了细菌内毒素相关疾病的治疗及内毒素的检测,对了解、普及内毒素相关知识,将起到积极作用。

近百年来,人类对内毒素本质、化学结构、医学生物学性质的研究,均有赖于从细菌中分离或人工合成纯品。特别是1968年美国学者 Jack Liven 创建鲎试验 (Limulus test),使内毒素的定性、定量测定成为一种十分简便的方法后,在医药卫生领域,吸引了更多学者对内毒素研究的兴趣。鉴于内毒素的首要生物学活性是引起哺乳动物发热,各国药典纷纷收载《细菌内毒素试验》,作为《热原试验》的补充,为了统一国际间内毒素量值,使试验结果具有可比性,世界卫生组织 (WHO) 于 1986、1994 年两次组织国际协作标定,建立了“内毒素国际标准品”。有关在药品注射液中内毒素的检测方面,国内做了大量工作,取得很大成绩。但是,应当指出,内毒素不等同于热原,寻求建立新的热原试验方法,仍然是摆在药品检验人员面前的艰巨任务。

内毒素检测的另一个重要应用领域,则是在基础与临床

医学方面。

众所周知,当肝脏解毒功能受损,出现内毒素血症是不可避免的,导致诱发内毒素相关性疾病,因此,早期诊断、治疗内毒素血症是十分重要的。本书意在呼唤更多学者关心、投入这一研究领域,为共同攻克内毒素相关性疾病,作出贡献。

本书主编姜伟先生推选邓文龙研究员作本书顾问是很恰当的,因为邓文龙研究员多年来从事有关内毒素课题研究,有着丰富的实践经验和理论知识。由他负责研制的新药“热毒平”,已经国家药品监督管理局批准,获得新药证书,为治疗内毒素相关性疾病,提供了一种由我国研制的中药抗内毒素新药。

沈阳飞龙制药有限公司与北京金山川科技发展有限公司合作,推出 EDS 型内毒素定量测定系统,实现了简便、快速、客观、准确定量测定内毒素,必将为进一步推动医药卫生部门开展有关内毒素的研究工作,发挥积极的促进作用。

最后,本书得以顺利出版,要感谢辽宁科学技术出版社领导和责任编辑的辛勤劳动和大力支持。

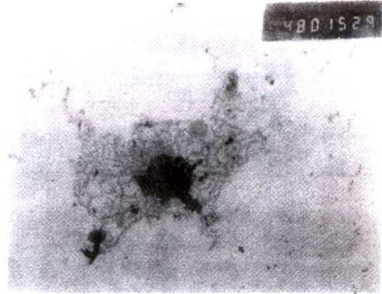
中国药品生物制品
检定所研究员



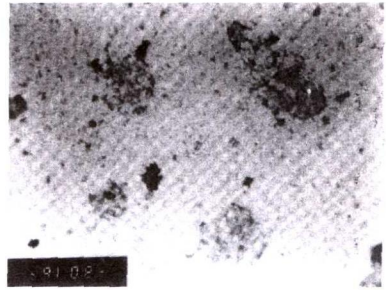
1999 年 11 月于北京

热毒平体外抗内毒素作用

正常内毒素结构



热毒平于40分钟内使
内毒素结构完全破坏，断
裂崩解、散乱，分散成点
状（10万倍透射电镜下）



热毒平体内抗内毒素作用



对照组



热毒平对局部
Shwartzman反应的
抑制作用

新 药 名 称	通用名称：西洛多平 英文名称： 汉语拼音：Xiboluo Dopamine
剂 型	中药饮片 丸散 膏丹 注射液 片剂 胶囊 其他
研 究 单 位	四川省药品研究所
中 华 医 学 分 会	成都医药科学研究所
审 批 编 号	1、批准文号： 核准日期：1998年6月17日
备 注	同前项生产，质量符合法定标准。
新药证书编号	国药证字(1999)Z-50号
批准文号	国药准字(1999)Z-50号
保 护 期	四年。(自1999年2月22日至2003年2月22日)
附 件	毒理学试验报告说明书
主 送 单 位	四川省卫生厅
抄 送 单 位	国家药品委员会，中国药品生物制品检定所，各省、自治区、直辖市卫生厅(局)，各药品检验所，中国人民解放军总后勤部卫生医药管理局药品处，申请单位。

国家药品监督管理局
1999年2月4日

一、《现代文学》(1959) Z·50 号

图书馆

主要成分：

正本持有者：四川省中药研究所

剧本持有者: 沈阳飞龙制药有限公司

中华人民共和国
国家药品监督管理局
(999) 第 2 号



湛江安度斯生物
有限公司出品



北京金山川科技发展有限公司出品 (内毒素测定仪)

目 录

上 卷

第一章 绪论	3
一、什么是内毒素?	3
二、内毒素的发现	3
三、内毒素诱导的内源性细胞因子	5
四、内毒素与机体免疫系统的相互关系	5
五、内毒素检测	6
第二章 细菌细胞壁的结构与内毒素的关系	7
一、革兰氏阳性菌细胞壁的结构与组成	8
二、革兰氏阴性菌细胞壁的结构与组成	9
三、内毒素在细菌外膜功能中的作用	13
四、内毒素的特点	14
五、酸碱因素对脂多糖的影响	15
六、物理性状对脂多糖生物学活性的影响	15
第三章 细菌内毒素的化学组成及化学结构	17
一、O-特异性多糖链	18
二、核心寡聚糖	19

三、类脂 A	19
--------------	----

第四章 细胞识别内毒素机制与内毒素信号

胞内传递过程	27
一、细胞间信号传递	27
二、细胞内受体及其介导的信号传递	27
三、细胞识别内毒素机制	32
四、CD ₁₄ 和其他一些脂多糖的识别分子	32
五、LBP 介导细胞激活的信号传递	34
六、内毒素和细胞膜的非特异结合	36

第五章 内毒素的主要生物学活性及致病机理

一、内毒素生物学活性	40
二、内毒素的致病机理	42

第六章 内毒素的检测及鲎试验

一、内毒素检测	49
二、鲎试验方法历史回顾	50
三、鲎试验法的反应机理	51
四、鲎试验法中各种影响因素	52
五、鲎试验法种类及比较	55
六、鲎试验法国内外发展现状	58
七、鲎试验法应用范围	60
八、鲎试验的缺陷	62
九、鲎资源现状	63
十、鲎的分布及鲎资源保护措施与策略	65
十一、国内鲎试剂生产厂家介绍	66

第七章 血液中细菌内毒素微量测定法	67
一、绪言	67
二、国外常用测定方法	68
三、国内人血浆内毒素检测的实验操作方法	69
四、体液的组成及干扰物质的去除	71
五、各种血液的前处理方法	73
六、血液前处理方法对比及注意点	77
第八章 内毒素的产生及在人体内的破坏	84
一、内毒素的产生	84
二、细菌内毒素在人体内的破坏	84
三、内毒素入血途径	87
四、影响宿主对内毒素反应的因素	88
五、内毒素的致病机理	89
六、脂多糖结合蛋白与脂多糖受体在 内毒素效应中的作用	91
七、内毒素效应中起主要作用的炎症因子	94
八、正常人血中内毒素水平	98
九、内毒素检测的临床意义	99
第九章 抗生素与内毒素	100
一、抗生素诱导内毒素释放	100
二、抗生素诱导内毒素的能力	101
三、抗生素诱导内毒素释放的临床意义	102
第十章 内毒素性疾病与内毒素血症	104

一、内毒素性疾病	104
二、内毒素血症	105
三、肠源性内毒素血症	107
四、内毒素血症与腹腔感染	111
五、烧伤内毒素血症	113
六、内毒素血症——发烧病人败血症的早期预测	114
七、内毒素血症——免疫低下儿童发烧 的一个主要原因	115
 第十一章 内毒素与急重症疾病的关系	 117
一、内毒素与全身炎症反应综合征	117
二、内毒素与弥漫性血管内凝血	118
三、内毒素与败血症休克	119
四、内毒素与多器官功能衰竭	122
 第十二章 内毒素与呼吸系统疾病	 127
一、内毒素与上呼吸道感染	127
二、内毒素与肺炎	129
三、内毒素与慢性阻塞性肺疾病	132
四、内毒素与成人呼吸窘迫综合征	133
 第十三章 内毒素与消化系统疾病	 137
一、内毒素与消化性溃疡及慢性胃炎	137
二、内毒素与胆道感染	139
三、内毒素与胆石症	141
四、内毒素与肝功能衰竭综合征	142
五、内毒素与肝损害	146

六、内毒素与急性胰腺炎	151
第十四章 内毒素与心血管系统疾病	153
第十五章 内毒素与泌尿系统疾病	157
一、内毒素与肾小球肾炎	157
二、内毒素与慢性肾衰	159
三、内毒素与肾盂肾炎(尿路感染)	160
第十六章 内毒素与口腔疾病	163
第十七章 内毒素与其他疾病	165
一、内毒素与中耳炎	165
二、内毒素与皮肤软组织感染	166
三、内毒素与革兰氏阴性球菌脑膜炎	167
第十八章 抗内毒素药物研究现状	169
一、抗内毒素药物研究概况	169
二、血中抗内毒素因子的研究情况	175
三、中药抗内毒素机理	176
第十九章 热毒平胶囊概述	185
一、热毒平胶囊简介	185
二、热毒平抗内毒素研究	186
三、热毒平的解热作用	192
四、热毒平抗炎作用及对免疫功能的影响	197
五、热毒平抗菌、抗病毒作用	198

六、热毒平与常用中药新制剂解热作用比较	199
七、热毒平毒性研究	201
八、临床研究	202

下 卷

一、热毒平简介篇	211
二、内毒素与疾病篇	220
三、抗生素困惑篇	246
四、内毒素随笔篇	255
参考文献	282

■ 内毒素相关疾病治疗与检测

上 卷