

科研资料选编

(1965~1976)

第一分册

山东省医学科学研究所

1977年12月

目 录

第一分册

克矽平雾化吸入治疗犬实验性煤矽肺的效果观察	劳动卫生职业病研究室 (1)
克矽平雾化吸入治疗犬实验性石棉肺的效果观察	劳动卫生职业病研究室 (4)
实验性石墨粉尘致病作用及克矽平预防治疗效果观察	劳动卫生职业病研究室等单位 (6)
单层肺细胞培养对治疗矽肺药物姜半夏的实验研究	劳动卫生职业病研究室 (10)
坊子煤矿十年煤矽肺防治研究总结(摘要)	劳动卫生职业病研究室等单位 (16)
试用节节草治疗煤矽肺四十六例总结	山东省节节草治疗煤矽肺协作组 (19)
煤矽肺病的免疫学研究 血清蛋白的变化及类风湿因子、抗核抗体的测定	微生物研究室 (24)
压缩空气脉冲反吹式布袋除尘器卫生学评价	劳动卫生职业病研究室等单位 (31)
国产代森锌的毒理研究	劳动卫生职业病研究室等单位 (35)
农药氟乙酰胺中毒防治及残毒、残留量的研究	劳动卫生职业病研究室等单位 (59)
农药磷化铝的卫生学研究	劳动卫生职业病研究室 (71)
几种农药和香料的急性毒性实验(摘要)	劳动卫生职业病研究室 (87)
除草剂一号的毒性研究	劳动卫生职业病研究室 (89)
二溴氯丙烷毒性观察及其中毒的抢救(动物实验)	劳动卫生职业病研究室 (93)
几种有机氟化合物的毒性	劳动卫生职业病研究室 (96)
四氟乙稀与六氟丙稀的联合毒性与中毒临床	劳动卫生职业病研究室 (99)

四氯乙稀裂解残气对动物血清碱性磷酸酶活性的影响

.....劳动卫生职业病研究室(105)

氟46生产工人发生的泌尿系统病变.....劳动卫生职业病研究室等单位(109)

四氯乙稀裂解气急性中毒的临床分析.....劳动卫生职业病研究室等单位(113)

全氟丙稀残液急性中毒报告.....劳动卫生职业病研究室等单位(117)

全氟丙稀残液无害化处理.....劳动卫生职业病研究室(122)

氢氟酸烧伤的实验和临床治疗.....劳动卫生职业病研究室等单位(132)

石油沥青作业职业性危害的调查研究.....劳动卫生职业病研究室等单位(140)

炭黑工人职业性危害的调查研究.....劳动卫生职业病研究室等单位(148)

氯丁二烯的毒性研究.....劳动卫生职业病研究室(154)

克矽平雾化吸入治疗犬实验 性煤矽肺的效果观察

山东省医学科学研究所 劳动卫生职业病研究室

煤矽肺是危害煤炭工业系统职工健康的主要职业病之一，目前国内外尚无特效的治疗药物。为了探讨克矽平(P₂₀₄)对煤矽肺的疗效，我们根据全国克矽平治疗矽(尘)肺协作会议规划要求，于1969年5月至1971年4月期间，试用克矽平喷雾治疗犬实验性煤矽肺，现将结果报告如下：

一、实验动物与方法

1. 实验动物：自济南市郊购买雄性健康家犬6只，年龄约1—2岁，体重为9.5—17公斤，随机分为治疗和对照两个组，每组各3只。

2. 染尘方法：

粉尘制备：选取淄博矿务局洪山煤矿的煤块(游离二氧化矽含量为0.06%)与石英石粉碎后，水选5微米以下的尘粒，用生理盐水配制成煤尘和石英尘等量的混悬液，加入适量的青链霉素备用。

染尘方法：将犬用5%硫喷妥钠(2.5毫克/公斤)静麻后，将配制好的粉尘悬液注入左、右支气管内，每侧各注入2.5克。三周后再以同样方法进行第二次染尘，每侧支气管内各注入3克。两次染尘总量，每只犬为混合粉尘11克。(煤尘和石英粉尘各5.5克。)

二、疗效观察结果

对染尘后的犬，定期进行胸部X线摄片观察，一年后，X线片表现，两肺纹理增多增粗，呈小片状模糊阴影，有的出现成簇可疑结节，认为实验性煤矽肺基本形成，遂开始进行治疗，对照组不予处理。

1. 治疗方法与用药剂量：

治疗方法：采用4%克矽平溶液雾化吸入法，雾化气流速度每分钟为15—20升，雾化温度一般为室温，冬季则用电炉增加气流温度，每次雾化时间为75—90分钟。

用药剂量：每周治疗4次，每次给药量为76毫克/公斤，三个月为一疗程，疗程间停药2周，共三个疗程，每只犬的克矽平用药总量分别为117.0克、118.3克、125.6克。

2. 治疗观察结果:

(1) X线片表现: 实验犬于染尘前后均定期拍摄胸部X线片, 染尘前的胸片肺野清晰。染尘后6次X线片表现见表(1)。

表 1 犬煤矽肺X线片的变化情况

组别 染尘 时间(月)	对 照 组			治 疗 组		
	1	2	3	4	5	6
1.5	两肺门纹理增多。右肺第5—6肋间中带有一片状阴影。	右肺上、下纹理明显增多。左肺中、下部纹理增多。	两肺纹理增多。	两肺纹理增多。	右肺纹理增多。左肺第5肋间和下部有片状模糊阴影。	两肺纹理增多。
4.5	两肺纹理明显增多。右肺片状阴影扩大, 其周围出现网状阴影。	—	同上	—	—	同上
7	两肺纹理明显增多, 变粗。两肺野现少数散在小片模糊阴影。右肺5—6肋间片状阴影内有少数可疑结节。	两肺中、下野有广泛性网状阴影, 并有少数散在可疑结节。	同上	两肺纹理明显增多。	同上	两肺纹理明显增多。
9	同上	同上	同上	两肺纹理增多。	两肺纹理明显增多。左肺第3—4肋间似有网状阴影。左下肺野仍有片状模糊阴影。	同上
18 (治疗6个月)	两肺纹理较前增多。小片状模糊阴影已不明显。右肺5—6肋间片状阴影无明显变化。	两肺阴影更明显。右肺第6肋间有一簇可疑结节。	两肺纹理明显增多。出现散在小片状模糊阴影。	同上	同上。但肺纹理较多。	同上
22 (治疗9个月)	两肺中、下肺野纹理较前减少。散在小片状模糊阴影已不明显。出现肺气肿。右肺底部与膈肌粘连。	两肺纹理稀疏。两肺中、下肺野出现轻度肺气肿。	两肺纹理明显增多。有散在小片状模糊阴影。两肺中、下出现轻度肺气肿。	同上	同上	两肺中、下肺野纹理较前减少, 但出现轻度肺气肿。

由表1可见, 治疗组治疗前后相比, 4号犬无明显变化, 5号犬肺纹理增多, 6号犬出现轻度肺气肿, 但均较对照组发展缓慢。

(2) 病理学观察, 可见肺组织变黑色, 下叶尤著; 肺组织有米粒大结节, 触之有沙粒感; 下叶与膈肌、胸膜粘连; 肺门淋巴结肿大变黑变硬。上述变化与对照组相比, 肺组织变黑的范围似较对照组为小。镜检: 治疗组与对照组所见大体相似。煤尘在未稍支气管周围间质中沉着明显, 在肺泡腔内沉着弥漫或不均, 可形成细胞性结节; 肺泡隔明显变宽; 部分肺泡扩张或破裂; 肺门淋巴结可部分地被煤尘占据。

(3) 全肺湿重、干重、 SiO_2 含量(钼兰法测定)及胶原测定(将胶原水解成羟脯氨酸, 然后测定), 结果见表2。

(4) 血常规、血液非旦白氮及谷丙转氨酶检查, 治疗组在治疗前后相比, 无明显变化, 均在正常范围内。

表 2

犬煤矽肺的湿重、干重、SiO₂及胶原含量测定结果

组 别	编 号	全肺湿重(克)	全肺干重(克)	全肺SiO ₂ 含量		全肺胶原含量	
				含 量 (mg)	%	含 量 (mg)	%
对照组	1	116	24.83	824.36	3.32	425.59	1.71
	2	94	23.61	890.10	3.77	429.29	3.94
	3	153	30.67	1139.59	3.91	1023.18	3.34
治疗组	4	144	30.03	873.87	2.91	1450.26	4.83
	5	158	36.52	1574.01	4.31	1307.42	3.58
	6	180	38.99	888.97	2.28	1629.39	4.18

结 语

1. 克矽平雾化吸入治疗犬煤矽肺9个月, X线胸片动态观察, 对照组的病变发展较治疗组快, 表明克矽平雾化吸入对犬煤矽肺病变有一定的抑制和延缓发展的作用。

2. 病理组织学检查、全肺湿重、干重、SiO₂及胶原测定的结果, 治疗组与对照组相比未见明显差异。但因实验狗数较少, 有待进一步观察。

3. 血常规、非旦白氮及谷一丙转氨酶检查, 克矽平雾化吸入未见到毒性作用。

4. 湿式染尘法虽经气管镜将粉尘分别注入左、右支气管内, 但在肺内的分布仍不均匀, 且常集聚在某处形成大的团块, 影响治疗效果, 因此需要改进染尘方法。

一九七一年十月

克矽平雾化吸入治疗犬实验性石棉肺的效果观察

山东省医学科学研究所 劳动卫生职业病研究室

石棉肺是严重危害石棉工人身体健康的一种职业病，目前尚无有效治疗方法。为探讨克矽平治疗石棉肺的效果，我们进行了克矽平雾化吸入治疗犬实验性石棉肺的疗效观察。现将结果报告如下：

一、实验方法

1. 动物分组：取胸部X线摄片证实肺野清晰无异常改变的普通家犬6只（雄5雌1），年龄约1~2岁，体重12—17公斤。经染尘后，随机分为对照组和治疗组。每组各3只。

2. 染尘方法：取青岛某石棉加工厂的石棉（川棉三级），粉碎后，水选5微米以下颗粒，制成生理盐水混悬液。在5%硫喷妥钠静脉麻醉下，将粉尘分别注入犬的左右支气管内。每侧各注入石棉粉2.5克。17天后，再以同样方法和剂量进行第二次染尘。每犬全肺总染尘量为石棉粉10克。

3. 治疗方法：染尘后5个月，X线胸部摄片，每犬均出现不同程度的肺纹理增多或片状阴影。于染尘后七个月进行治疗，对照组不予处理。

给药采用雾化吸入法。雾化气流速度保持每分钟15—20立升。每犬每周雾化吸入4次，每次给予4%克矽平溶液18毫升（720毫克），吸入75—90分钟，连续3月为一疗程。共3个疗程，疗程间，停药两周。克矽平总量，2号及3号犬各为115.9克。6号犬治疗两个疗程后，因分娩难产死亡，其用药量为82.8克。由于犬呼气时，雾化的药物由口罩边缘逸出，故每犬实际吸入药量仅为给药量的二分之一左右。

二、实验结果

1. X线片动态观察：治疗4、9个月各摄片一次，结果治疗组胸片与对照组无明显差别（表一）

2. 病理组织学检查：治疗结束后剖检动物可见肺底部与膈肌胸膜粘连，肺组织呈灰白色，可触及细小硬结节肺门淋巴结肿大。与对照组相似。镜检见小支气管周围有明显纤维化及透明样变，管周及肺泡壁内有粉尘积聚，肺泡间隔变宽，部分小血管壁增厚，肺充血及肺泡扩张明显，与对照组所见相似。

3. 肺组织湿重、干重、二氧化矽含量（钼蓝法测定）及胶原蛋白测定（将胶原水解成羟脯氨酸，然后测定）结果（表二）

表一

犬石棉肺的X线胸片变化情况

组别	编号	染尘后5个月	染尘后10个月 (治疗3个月后)	染尘后17个月 (治疗10个月后)
对照 组	1	两肺纹理明显增多。右肺野出现两片模糊阴影。左下肺野有小片模糊阴影。	两肺纹理明显增多。右下肺野片状模糊阴影扩大，融合，并与膈肌粘连。左下肺野小片模糊阴影无明显变化。	同前。左下肺野片状模糊阴影扩大，并与膈肌粘连。
	5	两肺上、下肺野纹理增多。右下有片状模糊阴影。	两肺上、下肺野纹理明显增多。右上、右下有小片模糊状阴影。	同前。右上、右下有片状模糊阴影。
	7	两肺纹理明显增多。两肺中、下肺野出现片状模糊阴影。	两肺纹理明显增多。两肺中、下肺野片状模糊阴影扩大，密度增高。	两肺纹理明显增多。两肺中、下肺野有片状模糊阴影。两肺出现轻度肺气肿。
治 疗 组	2	两肺纹理增多。	两肺纹理明显增多。右肺上、下肺野出现少数小点状阴影。	两肺纹理增多。两肺上下肺野均有少数小的点状阴影。
	3	两肺纹理增多。两下肺野各有小片模糊阴影。	两肺纹理明显增多。右上肺野两下肺野各有小片状模糊阴影。左中肺野有数个可疑颗粒阴影。	两肺纹理明显增多，两肺上下肺野各有小片状模糊阴影。左中肺野有数个小的点状阴影。
	6	两肺纹理增多。两肺中、下肺野有小片状模糊阴影。	两肺纹理明显增多。左上肺野、两肺中、下肺野各有片状模糊阴影。	(已病死)

表二

犬石棉肺全肺湿重、干重、二氧化矽及胶原蛋白含量

组别	编号	湿重 (克)	干重 (克)	二氧化矽		胶原蛋白	
				含量(mg)	%	含量(mg)	%
对 照 组	1	186	36.78	169.2	0.46	111.86	15.21
	5	180	24.48	336.4	1.37	64.10	12.48
	7	190	35.90	405.3	1.13	88.30	12.31
治 疗 组	2	215	47.41	451.3	0.95	125.40	13.23
	3	165	26.78	222.3	0.83	62.85	11.86

4. 血常规、血液非蛋白氮测定，治疗前后无明显变化。谷丙转氨酶测定，仅治疗组的3号犬，于治疗后2个月曾一度升高，治疗结束后又降至治疗前水平。

三、结 语

1. 克矽平雾化吸入治疗犬实验性石棉肺三个疗程(9个月)，经X线胸片动态观察、病理组织学检查，全肺湿重、干重、肺组织二氧化矽及胶原测定结果，未见到明显效果。但本实验治疗组犬数较少，尚难肯定，有待进一步观察。

2. 血常规检验、非蛋白氮测定及谷丙转氨酶实验结果，未见到克矽平雾化吸入有任何毒性反应。

1971年10月

实验性石墨粉尘致病作用及 克矽平预防治疗效果观察

山东省医学科学研究所 劳动卫生职业病研究室
山东省莱西县南墅石墨矿医院

为了保护石墨生产工人的健康，促进石墨生产的发展，我们用狗进行实验，探讨了石墨粉尘对机体的致病作用，并进行了克矽平对大白鼠实验性石墨尘肺防治效果的观察。结果整理如下：

一、石墨粉尘对狗实验性尘肺致病作用的观察

(一)实验方法：

雄狗两只，年龄1—2岁。

染尘前两只狗均拍照胸部X线片。染尘时在硫喷妥钠的麻醉下，借助于气管镜，通过塑料管，将总量10克的石墨粉尘混悬液分别注入到左右肺内，每侧肺染尘量为5克。所用粉尘为普通鳞片石墨。石墨成分为：含固定碳 $90 \pm 5\%$ ，二氧化硅 5% ，游离二氧化硅为 1% 左右，其他含有少量钙、镁、铅等成分。粉尘颗粒大小在5微米以下。染尘后观察一年处死。

(二)实验结果：

1.病理学检查：

(1)大体解剖：2只狗基本一致，全肺呈炭黑色，而各肺叶中、下部颜色较深。全肺有弥漫性黑色斑点。左右肺中、下叶之间及肺底部和横膈之间发生粘连，其粘连范围大小不等，大者直径为3cm。在左右肺中叶或下叶有 3×2 cm或 4×3 cm大小的石墨粉尘沉着块。触之质地较硬，表面呈深黑色，全肺呈弥漫性肺气肿。

肺门淋巴结增大，直径 2×1 cm，呈黑色。触之质地较硬，表面不光滑。胸壁、纵膈、心包膜、膈肌表面均有石墨粉尘沉着。

(2)镜下观察：粉尘主要沉积在肺泡腔内，细支气管和小血管周围，细支气管粘膜上皮增生和小血管壁增厚。分布在间质中的粉尘可聚集成石墨粉尘灶或弥漫分布，间质中结缔组织轻度增生。肺泡间隔变宽，代偿性肺气肿较明显。

肺门淋巴结，石墨粉尘主要沉积在淋巴结内呈结节状或条索状，组织反应不明显。

2.X线表现：

(1)肺纹理：以染尘前正常胸片作对照，染尘后随着时间延长，纹理增多、增粗、伸展，分布于两侧肺野中、下部，染尘后9个月在双侧中、下肺野，可见肺纹理紊乱，并有散在斑点状和细小网状阴影。结节阴影不明显。

(2)肺门变化:肺门阴影表现扩大,密度较淡,轮廓模糊,结构紊乱。

(3)其他:从解剖所见之病变,在X线表现上也较明显,如解剖时所见到的肺内石墨沉着块,在X线形态上表现为密度较高,边缘模糊的片状阴影。肺底和横膈粘连,在X线表现也较明显。

染尘后,狗的症状,体征表现不明显,体重变化也无规律性。

二、石墨粉尘对大白鼠实验性尘肺致病作用的观察

(一)实验方法:

雄性大白鼠50只,体重150~190克,随机分为五组,即:普通鳞片石墨组、低碳石墨组、高碳石墨组、石英尘对照组、正常对照组。每组大白鼠10只。采用气管非暴露注入法一次染尘约50毫克。粉尘颗粒大小均在5微米以下。三种石墨产品出厂化验分析结果详见表(1)。染尘后12个月解剖观察,指标为:全肺胶原蛋白含量、病理形态改变。

表 1

三种石墨产品出厂化验分析结果

石墨产品名称	固定碳含量 (%)	二氧化硅 (%)	游离二氧化硅 (%)	其他(钙、镁、铅、铁等) (%)
普通鳞片石墨	88—90	5	1	5
低 碳 石 墨	81—85	不低于 5	8	不低于 5
高 碳 石 墨	98—99	0.05	0	0.2

(二)实验结果:

1.全肺胶原蛋白含量测定:

石墨粉尘各个组之间无明显差异,石墨粉尘各组与正常对照组比较,差别非常显著,胶原蛋白含量较正常组偏高一倍。普通鳞片石墨、低碳石墨和石英尘组比较,差别显著。高碳石墨组和石英尘组比较,差别非常显著,而且石英组全肺胶原蛋白含量较石墨粉尘各组偏高一倍多。详见表(2)。

表 2

各组大白鼠全肺胶原蛋白含量测定结果

组 别	动物数	全肺干重 (毫克)	全肺胶原含量(毫克)		
			范 围 值	平均数值	标 准 误
普通鳞片石墨组	4	596.7	170.5~114.9	151.4	12.7
低碳石墨组	5	488.1	173.4~113.2	149.6	10.36
高碳石墨组	10	451.4	249.5~ 90.8	148.2	15.06
石 英 尘 组	4	1058.7	448.7~136.3	336.9	68.83
正常对照组	7	264.3	94.0~ 63.4	78.3	11.95

2.病理学检查:

(1) 大体解剖:

石墨粉尘三个组之间相似,肺表面均呈暗红色,尚光滑并散在着大小不等的黑色斑点,触之较柔软。肺切面散在有许多周界不规则大小不等的黑色斑点。全肺呈明显的肺气肿。肺门淋巴结明显增大,并呈黑色,触之较软。

(2) 镜下观察:

石墨粉尘三组之间相似,其表现为:较多的石墨粉尘沉积在小支气管和附近的小血管周围及肺泡腔内,以支气管旁的肺泡腔内更为明显。石墨粉尘在肺组织内多以粉尘团样形式存在,可称“石墨粉尘灶”,其尘灶大小不等,形状不一,可呈单个或多个的形式存在。石墨粉尘灶内,由于粉尘量较多,内部结构不清,或见到少量纤维组织。尘灶周围为肺泡壁和轻度增生的纤维组织,经胶原染色,在少数的石墨粉尘灶内或周围,可见到少量纤细的胶原纤维,初步认为是胶原纤维轻微增生。尘灶与周围肺组织界线尚清楚,而相邻的尘灶之间有的分界不清。部分肺泡间隔变宽,并可见到散在的粉尘颗粒。肺泡明显扩张,部分肺泡壁破裂,呈轻度肺气肿,尤以尘灶周围更为明显。个别动物肺组织有轻度炎症反应和充血现象。多数肺门淋巴结内,尘灶呈单个形式存在,分布于皮质和髓质内,但纤维组织增生不明显。

三、克矽平对大白鼠实验性石墨尘肺预防治疗效果观察

(一) 实验方法:

雄性、成年大白鼠,体重160~200克,采用气管注入染尘法,每只大白鼠一次注入含普通鳞片石墨粉尘50毫克的混悬液1毫升。染尘后将实验动物随机分为二组,预防治疗组于染尘后第二天给药。克矽平给药量为每周二次,每次20毫克/0.5毫升(肌肉注射)。对照组大白鼠注射生理盐水。染尘后6个月解剖观察。观察指标为全肺胶原蛋白含量,病理形态改变,体重。

(二) 实验结果:(见表3)。

表3 全肺胶原蛋白含量测定结果

组 别	动物数	全 肺 胶 原 蛋 白 含 量 (毫 克)		
		范 围	均 数	标 准 误
预防治疗组	15	94.00~52.60	72.10	2.78
对 照 组	11	91.60~54.90	70.85	3.61

从全肺胶原蛋白含量测定结果来看,治疗组与对照组无显著性差异。病理形态学检查所见:治疗组和对照组肺脏表面均所见到棕褐色斑点,肺脏较正常肺稍大,有轻微的肺气肿。镜检可见,粉尘主要沉积在肺泡腔及肺间质和小支气管周围,形成石墨粉尘灶,粉尘灶大小不等,其分布一般比较集中,粉尘灶之间和附近的肺泡壁增厚,残存的肺泡有的扩张,部分肺泡壁断裂。粉尘灶周围有不等量的淋巴细胞、纤维母细胞和组织细胞。但见不到明显的纤维化区或同心圆样结构的结节。

肺门淋巴结粉尘沉积也较明显，粉尘主要分布于髓质或皮质髓质交界处的小梁内，淋巴细胞和窦细胞有增生现象和少量的吞噬细胞。组织反应不明显。

从病理形态的改变看，预防治疗组和对照组病理改变相似。

治疗组和对照组在实验过程均进行了体重观察，治疗组平均346.86克，对照组334.36克，经统计学处理，并无差异。

结 语

1. 通过石墨粉尘对动物实验性尘肺致病作用的观察，证实了石墨粉尘进入肺组织后，可引起以肺部病变为主的一系列病理改变。这些病变是X线形态变化的基础。但这些病理改变必须达到一定程度时才能在X线形态上显示出来。

2. 普通鳞片石墨，低碳石墨，高碳石墨都具有一定的致病作用，可引起实验性石墨尘肺。三种石墨产品，其游离 SiO_2 含量虽然不同(0—3%)，但所致病理改变相似，全肺胶原含量的增加亦无明显差异。因此可以认为，石墨尘肺的病因主要是碳尘本身，而与其中混染的微量游离二氧化硅关系不大。

3. 从实验性石墨尘肺和石英尘肺观察结果看，病理改变和肺胶原增加有明显的差别，石英组鼠肺大体可见重度肺气肿，触之肺组织有沙粒感，肺组织纤维化和胶原含量较石墨粉尘三个组更为明显，石英组肺组织并可见到3—4级的矽结节(按五级分法)，全肺胶原含量亦较石墨粉尘组偏高一倍多。说明石墨粉尘致病程度较石英粉尘轻。但与煤尘引起的实验性大白鼠的病理改变相似。

4. 通过克矽平对大白鼠实验性石墨尘肺预防治疗的观察，全肺胶原蛋白含量，病理改变，体重等各项指标均无显著差异，因此认为本组克矽平对实验性石墨尘肺的预防治疗未见到明显效果。

1975年7月

单层肺细胞培养对治疗 矽肺药物姜半夏的实验研究

山东省医学科学研究所劳动卫生职业病研究室

组织培养是一门新兴的科学技术，目前已用于生物学、医学、药学等许多方面。组织培养在矽肺研究领域中的应用，是近几年发展起来的。组织培养的应用不仅有助于阐明矽肺的发病机制，而且对筛选防治矽肺的药物提供了一个方便、快速的方法，“克矽平”药物的疗效已在组织培养方面获得证明^[1-3]。我们用人胚肺细胞单层培养法，试验了不同的姜半夏制剂对矽尘病变组织细胞形态变化及细胞代谢的影响，并和克矽平的效果进行了比较。

实验材料与方 法

一、细胞来源：人胚肺原代细胞

二、培养液：小牛血清20%，0.5%乳蛋白水解物79%及抗菌素1%（内含青霉素10,000单位/毫升，与链霉素10,000微克/毫升）组成，至于各种溶液的配制方法详见文献。为了便于测定培养液中的代谢产物，所有培养液均不加入酚红，以免影响比色结果。用碱矫正其PH为7.4。

三、接种细胞的制备：将离体6小时以内之人胚用1:1000的新洁尔灭溶液浸泡洗涤用2.5%碘酒消毒，在无菌室内解剖取出肺脏，置于无菌培养皿中用Hanks液洗涤2—3次后，用剪刀剪碎置于三角烧瓶中加0.25%胰酶适量调整PH为7.6—7.8，后放入37℃水浴消化20分钟，取出弃去胰酶再用Hanks液洗去残留的胰酶，去上清液，用滴管吹打使成均匀悬液，后加入适量培养液，接种于细胞培养瓶中，静置37℃温箱中培养3—4天，在显微镜下观察已长成单层后备用。

四、实验药物的配制：矽尘：系化学纯、含SiO₂97%以上，颗粒：1—2 μ配制于培养液中，每培养瓶内粉尘浓度为50微克/毫升。

姜半夏：系生半夏、姜、明矾泡制而成。

1. 酸提姜半夏：1.5%酸水渗漉提取，每毫升含生药4克。

2. 醇提姜半夏：用60%乙醇提取，后又用75%乙醇沉淀，每毫升含生药8克。

3. 水煎剂：用水煎煮、过滤、沉淀、每毫升含生药0.12克。

以上三种姜半夏均用培养液稀释至适当浓度。

结果观察：加入药物48小时后镜下观察细胞病变及其程度，并分别测定细胞体及培养液上层清液的化学成分及代谢产物的含量。细胞体总蛋白以下Folin-Ciocalteu酚试剂测定，用酪氨酸作标准，并折算出相当于清蛋白之量。糖类用蒽酮比色法测定。

乳酸的测定用Barker-Summerson法。以上方法均详见文献⁽⁵⁻¹¹⁾。所有数值均以细胞蛋白质10毫克为基础。

实验结果

一、砂尘的致细胞病变作用：

于已长成单层的细胞中，加入不同剂量的砂尘经48小时培养后，用显微镜观察细胞病变，发现50微克/毫升的砂尘组细胞已有明显的病变产生。有细胞形态变圆，胞膜破裂，核裂解现象。小于上述剂量则病变产生不明显，故选择该剂量作为砂尘病变组。

二、药物疗效实验细胞形态的观察：

在已长成单层的细胞中，加入50微克/毫升砂尘，分别加入已做过细胞毒力试验的水煎姜半夏60毫克/毫升，酸提姜半夏400毫克/毫升，醇提姜半夏4克/毫升，（上述剂量按生药材量计）及硫酸铝钾10毫克/毫升，克砂平0.4毫克/毫升，分别观察效果。发现以水煎姜半夏组，硫酸铝钾组，克砂平组效果较好。细胞生长和正常对照组相似，和砂尘病变组细胞比较有明显的改变。醇提姜半夏次之，酸提姜半夏也具有一定的疗效。

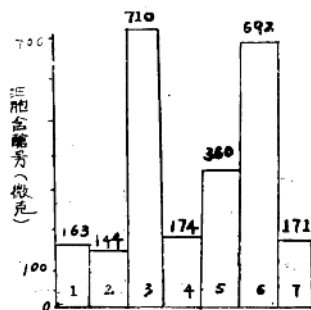


图1. 药物疗效试验细胞融合成的影响

说明：

1. 不加药物(正常细胞对照)
2. 加入50微克/毫升砂尘(病变组)
3. 加入60毫克/毫升水煎姜半夏疗效组
4. 加入400毫克/毫升酸提姜半夏疗效组
5. 加入4克/毫升醇提姜半夏疗效组
6. 加入10毫克/毫升硫酸铝钾疗效组
7. 加入0.4毫克/毫升克砂平疗效组

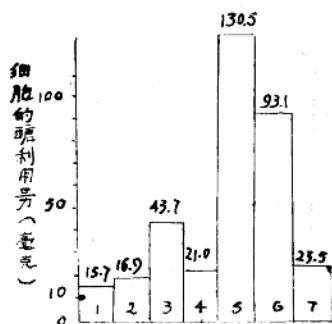


图2. 药物疗效试验对细胞糖利用的影响

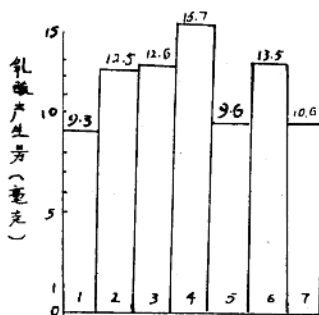


图3. 药物疗效试验对细胞乳酸产生的影响

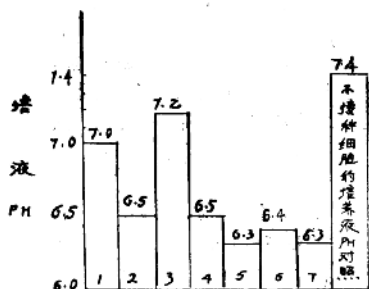


图4. 药物疗效试验对细胞酸碱度(PH)的影响

三、矽尘病变组及不同药物疗效组对细胞合成作用的影响:

1. 矽尘病变组: 加50微克/毫升矽尘组于48小时后测定细胞中酶类的含量。发现该病变组细胞合成酶的量比正常对照组及其他疗效组均少。说明矽尘使细胞致病后影响了细胞对酶的合成能力。(图1)

2. 药物疗效组: 分别加入水煎姜半夏60毫克/毫升, 酸提姜半夏400毫克/毫升, 醇提4克/毫升, 及硫酸铝钾10毫克/毫升, 克砂平0.4毫克/毫升。同样48小时后测定细胞中酶类含量, 发现水煎姜半夏组和硫酸铝钾组细胞中酶类有明显增高, 醇提姜半夏次之, 说明上述两种药物提高细胞体内酶类合成的能力。克砂平组和正常对照组相仿。(图1)

四、矽尘病变组及不同药物疗效组对细胞酶解作用的影响:

1. 酶类的利用: 在醇提姜半夏作用下细胞对酶类的利用量增高, 硫酸铝钾亦能促进细胞对酶的利用, 克砂平对细胞的作用和正常对照组无明显差异。(图2)

2. 乳酸的生成: 病变组和各疗效组均较正常对照组略高, 其中以酸提姜半夏组乳酸生成量较高。(图3)

3. 酸碱度的改变: 测定细胞酶解后各培养液的PH结果, 水煎姜半夏和克砂平对细胞酸碱度的影响不同, 水煎姜半夏和正常对照组相仿。克砂平和其他药物疗效组一致, 均产酸量增加, PH降低。(图4)

讨 论

矽尘对肺细胞有机机械刺激和毒性两方面的作用。我们用50微克/毫升的矽尘作用于肺细胞,结果镜下见细胞病变比正常细胞有比较明显的改变。但细胞生化方面,与正常对照组差别不大。因此可考虑适当增加矽尘浓度,我们在做矽尘对细胞毒性试验时发现100微克/毫升矽尘作用于细胞,结果镜下见细胞病变较严重,不利于作疗效试验对照。由此可见细胞形态学改变是初步筛药比较敏感和简单易行的指标。

从疗效试验细胞形态学观察结果发现以60毫克/毫升水煎姜半夏组,及10毫克/毫升硫酸铝钾组,0.4毫克/毫升克矽平组效果较好。细胞生长和正常对照组相仿,和矽肺病变组比较有明显的改善。

蛋白质是细胞维持生命活动的最重要成分,酶类、抗原、抗体等也都是蛋白质。它分布在细胞的核质、胞浆、及其他基本构造中,因此蛋白质的含量,可作为细胞生长,代谢变化的指标。同时必须以一定量的蛋白质为基数,做为衡量其他生化指标的尺度。在细胞的化学成分中,糖类约占固形物10—30%。其中一部分构成核酸,其余大部分为多糖。因此测定细胞含糖量可做为细胞生长代谢变化指标。

测定培养液内化学成分的变化,如糖的消耗代谢产物乳酸的生成及酸碱度的改变,可综合考虑评定细胞代谢情况。

在本实验中我们进行了上述项目的测定,用以综合评定药物作用。据文献报导,克矽平具有离子交换的性能,它吸附在矽尘表面从而保护细胞免受矽尘毒性的影响,也就是说对细胞具有保护作用。〈2、3〉本实验结果克矽平组细胞代谢正常。细胞糖合成、糖利用,及乳酸生成情况和正常对照组一致。因而符合上述报导,考虑在本实验中克矽平主要表现为胞外作用。

至于10毫克/毫升硫酸铝钾组,细胞糖合成量,糖利用量,乳酸生成量均比正常对照组增高。酸碱度(PH)降低。由此考虑硫酸铝钾具有增强细胞代谢提高细胞对矽尘的抵抗能力。

不同制剂之姜半夏,其中以水煎姜半夏和醇提姜半夏对细胞糖代谢比正常对照组有明显的增高。在做细胞糖利用试验时发现,姜半夏中含糖量很高。因而进行了上述三种的姜半夏糖量测定。证明姜半夏治疗组培养液中糖量比正常对照组高2—7倍。(其中水煎姜半夏组高7倍、醇提姜半夏组高5倍、酸提姜半夏组高2倍)故上述糖代谢增高,除姜半夏具有增强细胞代谢作用外,同时还给细胞增加了糖原。至于含磷化合物测定,其中核糖核酸及脱氧核糖核酸测定,氧消耗试验,正在进行中,后另行总结。

水煎姜半夏镜下疗效观察结果和克矽平相仿,但药物作用和克矽平不同。克矽平主要表现为胞外作用,吸附矽尘,保护细胞。水煎姜半夏主要为促进细胞代谢,改善细胞营养,从而增强细胞对矽尘的抵抗能力。

水煎姜半夏疗效作用虽和硫酸铝钾相仿,但其优点除了促进细胞代谢外,还能增加细胞糖源,改善细胞营养。加之水煎姜半夏简单易行,较酸或醇提取方便,毒性较小,可临床试用观察。