

朝阳丸研究进展

朝阳丸研究小组 编

军事医学科学出版社

研究进展

研究小组 编

军事医学科学出版社

内容提要

本书共收载有关朝阳丸的药理毒理研究及临床研究各类论文 106 篇。全书比较全面、系统、客观地介绍了二十余年来朝阳丸的基础研究成果和临床研究进展,对指导临床医师和肝病患者更有效地应用朝阳丸有重要的参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

朝阳丸研究进展/朝阳丸研究小组编. -北京:军事医学科学出版社,1997.5
ISBN 7-80121-046-8

I. 朝… II. 朝… III. 肝炎-中成药,朝阳丸-研究-进展 IV. R287

中国版本图书馆(CIP)数据核字(96)第 12107 号

*

朝阳丸研究进展

朝阳丸研究小组 编

责任编辑 唐 惠 李俊卿

军事医学科学出版社出版

(北京市太平路 27 号 邮政编码: 100850)

新华书店总店科技发行所发行

北京四环科技印刷厂印刷

* *

开本: 787 mm×1092 mm 1/16 印张: 13.25 字数: 330 千字

1997 年 5 月第 1 版 1997 年 5 月第 1 次印刷

印数: 1-3000 册 定价: 19.80 元

ISBN 7-80121-046-8/R. 036

前 言

病毒性肝炎是我国的常见病和多发病。其流行范围广,发病率高,传染性强,罹患人数多,危害性大。多年来,我国政府和医疗卫生部门非常重视病毒性肝炎的防治研究,国内外医药学专家也一直在寻找有效的治肝新药。

朝阳丸是著名肝病专家姜庭栋教授根据中医药学理论,在古方、验方的基础上,结合 20 多年的临床实践潜心研究出来的有效治肝新药,属纯中药制剂。主要成分有黄芪、鹿茸、大黄、青皮、铜绿、硫磺等。主要功效为温肾健脾、疏肝散郁、化湿解毒。主治慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎、中毒性肝炎、药物性肝炎、早期肝硬化。

朝阳丸原名为朝阳丹,由于剂型变化而改名为朝阳丸,现出口名仍为朝阳丹。该药于 1992 年 1 月获卫生部正式颁发的国家级新药证书和试生产许可证,1992 年 5 月投入批量生产,1994 年 7 月获卫生部批准的正式生产文号:(94)卫药准字 Z-51 号。现已由卫生部批准为国家中药保护品种。

朝阳丸的突出特点是组方独特。已知慢性肝炎病人病程较长,脾、肾、肝、胆多已受损,病人多呈肝郁血滞、脾肾不足、正虚邪实、寒热交错等症候。朝阳丸正是针对慢性肝炎病人的这些特点,并用了寒、热、补、泻药,全方温而不燥、补而不滞、阴阳协调、升降共济,从而达到滋阴、养三阳、扶正祛邪之目的。因此,朝阳丸从组方上填补了治疗慢性肝炎的一项空白。在目前上市的治疗肝炎中成药中,针对其他证型的中药很多,而朝阳丸以针对脾肾不足、正虚邪实、寒热交错等长期复杂的慢性肝炎见长。

朝阳丸经国家批准正式投放市场已 5 年,行销全国 29 个省市,广泛用于千余家医院,并在全国几十家大医院做了 11 522 例临床观察和验证,临床反馈疗效一致很好。大量的临床实践证明,朝阳丸治疗慢性肝炎疗效显著,并有持续稳定的特点;朝阳丸不但能显著改善症状,恢复肝功能,对病毒复制也有明显的抑制作用;对中医辨证属于脾肾不足、肝郁血滞、痰湿未清证型者疗效卓著。经多年临床观察,至今尚未发现有副作用。

从七十年代的探索实践,经八十年代的临床试验,至九十年代的广泛应用,朝阳丸历经 20 余载,长盛不衰,充分显示了朝阳丸具有持久的生命力。为使朝阳丸更好地造福于广大肝病患者,满足临床医师的要求,在一些专家的倡议和支持下,我们收编了《朝阳丸研究进展》一书。全书共精选各类有关朝阳丸的研究论文 106 篇,分为朝阳丸毒性研究、药效学研究、早期临床研究及临床研究新进展 4 个主要部分。本书比较全面、系统、客观地总结了 20 余年来朝阳丸的基础研究成果和临床研究经验,对指导临床医师和肝病患者更有效地应用朝阳丸有重要的参考价值。

为符合正规出版物的要求,编者在尊重原文基础内容和数据的基础上,对部分文字、图、表、顺序、结构等进行了修改。由于时间仓促,全书难免有纰漏之处,诚请各位专家、医师和其他读者斧正。

编者

1997 年 2 月 26 日

目 录

关于朝阳丸治疗肝炎的方解释义.....	杨 光(1)
---------------------	--------

朝阳丸毒性研究

朝阳丸的毒性研究.....	周鹏远等(4)
---------------	---------

朝阳丸药效学研究

朝阳丸的主要药效学试验研究.....	(7)
--------------------	-----

朝阳丸早期临床研究

567 例 I 期临床试验总结	(17)
460 例 II 期临床试验总结	(22)
朝阳丸治疗慢性肝炎及药物中毒性肝炎 60 例临床试验小结.....	张志锐(27)
71 例病毒性肝炎临床疗效观察总结	宁瑞盈等(30)
160 例乙型肝炎及 HBsAg 携带者近期疗效观察	楼强南等(33)
朝阳丸治疗乙型病毒性肝炎及 HBsAg 携带者 40 例临床观察总结	杨文亮等(34)
40 例慢性乙型肝炎 HBsAg 转阴临床疗效观察	张志锐等(38)
朝阳丸治疗慢性肝炎 24 例和肝炎后遗留症状 22 例疗效总结	敦桂英(40)
朝阳丸治疗甲型肝炎及乙型肝炎临床疗效观察	额 娜等(43)
朝阳丸治疗急性病毒性肝炎 20 例临床观察总结.....	杨文亮等(43)
朝阳丸治疗药物性肝炎 19 例疗效观察.....	张志锐等(44)
朝阳丸预防乙肝癌变的临床研究	董 康等(46)
远期疗效部分病例随访记	(47)

朝阳丸临床研究新进展

330 例 II 期临床补充试验总结	(51)
84 例朝阳丸临床试验总结	(57)
30 例朝阳丸临床试验总结	(60)
60 例慢性乙型肝炎朝阳丸临床试验总结	胡翔鹤等(64)
37 例朝阳丸临床试验总结	(68)
朝阳丸治疗活动性代偿期肝纤维化 80 例疗效观察.....	刘清珍等(71)
朝阳丸治疗活动性代偿期肝纤维化疗效研究	吴晶新等(75)
朝阳丸治疗活动性代偿期肝纤维化临床观察	尹 彪等(79)
朝阳丸治疗活动性代偿期肝硬变的疗效观察	王子骥等(81)
朝阳丸治疗肝纤维化疗效观察	祝英华等(84)

朝阳丸治疗慢性乙肝及肝硬变 32 例临床疗效小结·····	(86)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎及肝硬变 98 例疗效观察·····	吴纪翠(89)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎及肝硬变疗效观察 ·····	张春祥等(90)
朝阳丸治疗乙型肝炎及肝硬变临床观察总结 ·····	李强忠(92)
20 例肝纤维化朝阳丸疗效观察 ·····	文 启(94)
朝阳丸治疗慢性丙型肝炎疗效总结 ·····	王兆荃(95)
朝阳丸治疗慢性丙型肝炎的临床疗效观察 ·····	王子骥等(97)
朝阳丸治疗丙型肝炎临床疗效小结 ·····	赵洪涛等(99)
朝阳丸治疗药物中毒性肝炎临床疗效小结·····	(101)
朝阳丸不同剂量治疗慢性肝炎 246 例疗效观察总结·····	成冬生等(101)
朝阳丸治疗肝外免疫损伤疗效及病例分析·····	程文谦(105)
朝阳丸治疗慢性乙型病毒性肝炎长期临床疗效观察报告·····	吴鸣鹤等(107)
朝阳丸治疗多型病毒性肝炎 30 例临床疗效观察 ·····	(109)
朝阳丸治疗慢性肝炎临床疗效初步报告·····	巫善明等(111)
朝阳丸对慢性乙型肝炎免疫功能及皮质醇的影响·····	王湖荣等(113)
朝阳丸联合免疫核糖核酸治疗慢性乙型肝炎近期疗效观察·····	张全荣等(115)
朝阳丸联合左旋咪唑治疗慢性乙型肝炎临床观察报告 ·····	黄象安等(116)
朝阳丸治疗 102 例乙型肝炎病毒携带者疗效观察·····	贾玉玲(118)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察·····	王子骥等(119)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎 58 例临床观察总结 ·····	王康盈(121)
朝阳丸治疗 246 例慢性乙型肝炎临床观察报告·····	赵洪涛等(123)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎 60 例疗效观察 ·····	李艳冬(125)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎的长期疗效观察·····	郭绍业(126)
朝阳丸联合抗乙肝免疫核糖核酸治疗肝炎临床疗效观察·····	姚 捷等(128)
朝阳丸联合抗乙肝免疫核糖核酸治疗慢性乙型肝炎观察报告·····	姜海贤等(129)
朝阳丸治疗乙型肝炎及 HBsAg 携带者 122 例临床疗效观察 ·····	张 娴等(130)
朝阳丸治疗 132 例慢性乙型肝炎疗效观察 ·····	孙明兰等(133)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎 100 例疗效观察·····	张春祥等(134)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎疗效观察·····	刘 力(136)
朝阳丸治疗慢性肝炎 80 例疗效评价 ·····	吴伟明等(137)
朝阳丸治疗慢性病毒性乙型肝炎·····	郝淑珍等(140)
朝阳丸治疗慢性肝病 60 例临床观察 ·····	陈宗金(142)
朝阳丸治疗 68 例慢性乙型肝炎疗效观察 ·····	王驭风等(143)
朝阳丸治疗乙型病毒性肝炎 100 例疗效观察·····	易炎启等(145)
朝阳丸联合西药治愈无症状乙肝病毒携带者 49 例 ·····	徐阿定(146)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎及 HBsAg 携带者疗效观察 ·····	袁毓梅等(147)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎 112 例临床观察·····	袁毓梅等(149)
朝阳丸治疗乙型肝炎和 HBsAg 携带者疗效观察 ·····	李贵书等(150)
朝阳丸联合安抗-I 治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察报告 ·····	邱士英等(153)

朝阳丸治疗慢性病毒性肝炎的长期疗效观察·····	李贵书等(155)
朝阳丸对慢性肝炎的治疗作用·····	于德航等(157)
朝阳丸联合白细胞介素 2 治疗慢性乙型肝炎疗效观察·····	童成民等(159)
朝阳丸联合抗乙肝免疫核糖核酸治疗慢性乙型肝炎 50 例 ·····	于显怀等(160)
朝阳丸联合免疫调节剂治疗慢性乙型肝炎疗效观察·····	林桂凤(162)
朝阳丸治疗慢性肝炎 60 例 ·····	杨列永等(163)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎疗效观察·····	潘秀华等(164)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎 50 例疗效观察 ·····	王昌凤(166)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎 30 例疗效观察 ·····	吴凤婷等(167)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎 60 例疗效观察 ·····	李秀真等(169)
朝阳丸治疗慢性迁延性肝炎疗效观察·····	姜海涛(171)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎远期疗效观察·····	潘兆随等(172)
朝阳丸治疗乙型肝炎 43 例疗效观察 ·····	刘永久等(174)
朝阳丸治疗慢性肝病 45 例疗效观察 ·····	朱琳等(175)
朝阳丸治疗 66 例慢性乙型肝炎临床疗效观察总结 ·····	卢世明等(177)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎 50 例疗效观察 ·····	王铁军等(179)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎 82 例疗效观察 ·····	邱兴兰等(181)
朝阳丸治疗 52 例病毒性肝炎临床观察总结 ·····	董书章等(183)
朝阳丸治疗慢性 HBV 感染者的效果观察 ·····	李元晖等(184)
朝阳丸治疗 100 例慢性乙型肝炎临床疗效观察·····	何广印等(186)
朝阳丸联合抗乙肝免疫核糖核酸治疗慢性乙型肝炎临床观察·····	石次国等(188)
朝阳丸与海力特联用对丙型肝炎的疗效观察·····	赵洪奎等(189)
朝阳丸治疗 54 例乙型肝炎临床疗效观察报告 ·····	吕广江等(190)
朝阳丸治疗 30 例慢性迁延型肝炎临床疗效观察总结 ·····	牟钦锴等(192)
朝阳丸治疗慢性病毒性肝炎 67 例疗效观察总结 ·····	高长文(194)
朝阳丸治疗 276 例急性肝炎疗效观察·····	贾宁(195)
朝阳丸治疗乙型肝炎 32 例疗效分析 ·····	修治平(196)
朝阳丸治愈慢性淤胆型肝炎 1 例·····	于德航等(198)
朝阳丸治愈慢性乙型淤胆型肝炎 1 例·····	叶慧珠(199)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎临床观察(摘要)·····	刘耀敏等(199)
朝阳丸与乙肝免疫球蛋白联合治疗慢性乙型肝炎(摘要)·····	朱贵林(200)
单用朝阳丸治疗 9 例乙型肝炎阳转阴分析(摘要)·····	高长文(200)
朝阳丸合并肝 3 注射液治疗乙型肝炎 124 例疗效观察(摘要)·····	张秋晔等(200)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎及乙肝病毒表面抗原携带者 198 例 疗效总结(摘要)·····	曾焕金(201)
朝阳丸治疗乙肝病毒表面抗原携带者 200 例阴转疗效分析(摘要)·····	贾一夫(201)
朝阳丸加海力特对慢性乙肝病毒携带者血清学标志的影响(摘要)·····	付春生等(202)
朝阳丸治疗甲、乙、丙型肝炎病毒重叠感染 1 例报告(摘要)·····	安永茂等(202)
朝阳丸治疗慢性肝炎 20 例观察报告(摘要) ·····	邓学忠等(202)

朝阳丸治疗 150 例慢性乙型肝炎疗效分析(摘要).....	高耀先等(203)
朝阳丸治疗慢性乙型肝炎 42 例短期疗效观察(摘要)	岑志陟(203)

关于朝阳丸治疗肝炎的方解释义

中国中医药学会中药学会副主任 杨 光

朝阳丸(原名朝阳丹)是已故姜庭栋医生历经 20 余年潜心研制的治疗肝炎的中成药。1985 年报经卫生部同意安排临床观察。1992 年卫生部按中药三类新药批准试生产,1994 年卫生部正式批准生产。核发批准文号:(94)卫药准字 Z-51 号。目前由北京广大制药厂生产供应,已行销国内外。

鉴于部分医药界朋友和患者对朝阳丸研制和临床情况尤其是对配伍方义不甚了解,甚而仅凭道听途说、主观臆测而对朝阳丸的安全性和有效率加以褒贬;有的还因此药含有铜绿、硫磺而顾虑是否具有毒性?久服会不会产生不良反应等……对此,有必要通过正确的方解释义学术论证,以澄清迷津,消除顾虑,知药善用,求得共识,从而有利于临床推广应用。由于我曾参加了对朝阳丸审批的大部分过程,特予介绍并阐述我的看法,供同道研究参考。

肝炎是发病率高,较难治愈,对人民健康危害很大的常见传染病之一。如何有效防治?国内外医药学界极为关注,几十年来一直被列入国家医药科研攻关项目。国内外已研制、生产、销售了百余种防治肝炎的药品,然而经过临床实践应用,具有确切疗效的品种很少。1983 年初朝阳丸研制发明人姜庭栋大夫到北京市卫生局药政处咨询他研制的肝炎药的申报程序,我当时任药政处长,经接待而相识。从他介绍的配方与临床资料,认为具有一定特色。当时通过药学会组织医药学专家进行论证咨询,认为是个好苗头,有必要进一步开展科研。因此本着既积极支持,又引导其符合科学、依法的原则,于 1985 年初指导其按照《药品管理法》及《新药审批办法》的要求进行基础实验和组织一期临床观察,准备申报所需的各项资料。我审阅过他报送的一系列材料,包括配方、制法、毒性、毒理、药理、药效学实验及临床疗效观察总结等;亲自走访调查部分患者服用朝阳丸的情况;征求应用朝阳丸医生临床评价及意见;考证过有关历史医药文献;与姜大夫多次交谈和几次主持参加医药学专家学术论证,历经十余载,我逐渐加深了对朝阳丸配伍释义的了解与理解。

我认为:姜庭栋大夫研制朝阳丸的配方是源于历史医药文献古方,但他遵古并未泥古,而是遵照中医药学理论,打破古成方框框,筛选其中具有特点的药味,创新发展组合,这有别于市场上已有的肝炎药的方剂。他是根据慢性乙型肝炎的病因,针对患者病程已长,脾、肾、肝、胆多已受损、肝郁血滞呈正虚邪实的证候,有目的地采取寒热并用、补泻兼施药物相配伍。目的在于使配方具有升降共济、阴阳协调的作用,能滋三阴(足太阴脾经、足厥阴肝经、足少阴肾经),养三阳(足少阳胆经、足阳明胃经、足太阳膀胱经),扶正祛邪。即益气健脾、补肾助阳以扶正;疏肝解郁、清热解毒以祛邪。同时要求祛邪应防伤正;扶正须避留邪的法则而立方遣药。故以益气健脾、重补肾阳的生黄芪、鹿茸为君药(考虑脾肾必须同时双补方可扶正),辅以温中健脾的干姜、大枣相助益气升阳(认为脾阳振,方可使气血生化有源,肾阳足,方可使精血生成),配补肾助阳、养阴润燥的鹿角霜、硫磺、玄参、核桃仁,并配疏肝解郁、行气止痛的木香、川楝子、青皮为臣药,配以清热解毒、通瘀导滞的生石膏、大黄、黄芩和可直入肝胆经解毒祛邪的铜绿、黑矾为佐药,又以通窍散热、疏郁散结的薄荷、冰片和擅长解毒和中、调和诸药的甘草为使药。诸药

配伍,共奏温肾健脾、疏肝散郁、化湿解毒之功效。由于配方中并用了寒、热、补、泻药,因而可相互纠偏,而使全方温而不燥、补而不滞、标本兼治、阴阳协调、相得益彰。据此,可以阐明朝阳丸配方是符合中医药学理法方药、君臣佐使学术理论的。通过一系列药理、药效学实验,取得了很有说服力的数据,通过大量临床应用,尤其是经过严格选择病例及双盲法临床试验,完全可以证实治疗肝炎是有确切疗效的。适用于慢性肝炎属于脾肾虚损、肝郁血滞、痰湿内阻证型。证见面色晦暗或晄白、神疲乏力、纳呆腹胀、胁肋隐痛、胁下痞块、小便清或淡黄、大便溏或不爽、腰酸腿软、面颈血痣或见肝掌、舌体胖大、色暗淡、苔白或腻、脉弦而濡或沉弦、或沉细等证,具有肯定疗效,总有效率达80%以上。

至于内含铜绿、硫磺是否安全、有无副作用?我可以肯定地回答是安全的,无副作用。而且应指出这正是朝阳丸有别于市场上已有治肝炎药的特点之一,其根据如下。

(1) 关于铜绿的历史溯源,我曾于1956年进行过专题调研和历史考证,通过药检与科研单位分析实验,写过文章发表在当时的《中药通报》杂志上。

铜绿古籍名空青、曾青,入药始载于《神农本草经》,列为上品。汉·陶弘景《名医别录》称绿青;宋·唐慎微撰《证类备用本草》称:铜皆有青,为铜之精华,治妇人血气、心痛;明·李时珍《本草纲目》将空青、曾青、绿青分列条目;清·汪昂《本草备要》载铜绿,另载空青。综合本草记述:性平、味酸涩、归肝胆经。具有祛风明目,解毒杀虫,疏郁散结功效。道家推崇久眠轻身延年。总分两类,一为天然品,铜矿坑口受潮热空气氧化作用自然生成,年久成石称空青、石绿,年代浅的称曾青、绿青;一为人工品,以铜板涂醋生成绿锈刮取称铜青、铜绿。天然品有的含有砷的成分因而有毒,主要为碳酸铜、氧化铜的混合物;人工品为碱式碳酸铜、醋酸铜混合物,其化学分子式: $\text{CuCO}_3 \cdot \text{CuO}_2$ 或 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$,供绘画或油漆做绿色颜料用及供药用。故解放前的颜料店、药店均有售。

据考证,北京崇文门外东打磨厂有元盛局专门从事铜青、铜绿加工生产,1954年称已有80年历史。加工的产品行销全国20余个省市,年销量万斤左右。该局加工生产的产品分铜青和铜绿两种,生产工艺并无文字记载,多年仅凭师带徒口传心授。方法是以紫生铜板间距约2 cm,排列立于木槽内,用酿醋已成未出醋的半成品(称醋坯子)埋没,保持一定的湿度,置60~80℃温室中,约一周铜板即可生出绿锈,一个月左右刮取一次(如上循环取锈,铜板用尽再更新),刮取的纯铜锈即称铜青。以此纯铜锈,用醋浸泡3~5 d,加入白云石粉(按1:50比例,即2%)。适量加水混合成泥状,平摊于先刷一层桐油或苏子油的木盘上,抹平厚约0.3~0.4 cm,连木盘置阳光下直晒,表面经氧化呈浅绿色,半干时划2 cm×3 cm的长方块格,继续晒干、掰开,即为成品。该成品表面浅绿色、中间白色、底部为浅黄色,质硬而脆,无气味,微涩,称铜绿。此法已载于《北京市中药炮制规范》(1986年版)。

朝阳丸所用的铜绿即上述规范的铜绿,按配方每丸朝阳丸仅含纯铜绿0.025 mg(相当于文献记载内服铜绿剂量1~1.5 g的万分之二),且与核桃共研制可使铜绿减毒处理,故不会发生毒性反应。

现代医药学认为:铜为人体造血的重要成分之一,适量内服可有促进骨髓及周围血液中网状细胞和血色素增生作用,对肝细胞有激活修复功能,铜可与体内蛋白质结合生成铜蛋白化合物。对肝炎病毒、砂眼病毒有抑制作用。

(2) 硫磺,在《神农本草经》及后世历代本草均记载可补命门真火,为补虚助阳之圣药。纯硫磺并无毒性记载,有的文献记述有毒或大毒是因为硫磺常与砷、汞矿床邻近,有的地区产的

硫磺中混有砷、汞成分,故有毒性。所以硫磺入药需经豆腐炮制以起减毒作用。豆腐为大豆植物蛋白,可与砷、汞络合成不溶水的化合物而易被除去。制法是将豆腐与硫磺按 2 : 1 比例,将豆腐切成小块,与硫磺加清水两倍共煮,待豆腐呈黑绿色,收取硫磺、弃去煮绿的豆腐。此制法已收载于《北京市中药炮制规范》(1986 年版)。

朝阳丸所用硫磺是依照规范制法加工的。朝阳丸经过毒性试验未发现中毒现象,也未检测出砷、汞,因而表明朝阳丸是安全的。

以上论述,愿与同道进行学术探讨,谬误之处,欲希指教。

朝阳丸的毒性研究

中国医学科学院药用植物资源开发研究所 周远鹏 杨悠懋
刘振国 刘新民等

1 急性毒性

1.1 朝阳丸的急性毒性

取 20 g 左右小鼠 10 只,雌雄各半,禁食 12 h 后,一次灌胃 12 g/kg(以纯药汁用淀粉做成悬浮液 0.3 ml/10 g),观察行为、外观的改变及死亡。

结果:给药后 5 d 未见外观、行为的改变,也无死亡发生。对体重也无影响(给药前 19.0 ± 0.89 g,给药后 19.6 ± 1.9 g)。而所用剂量为临床用药量的 300~330 倍。

取 20 g 左右的小鼠 10 只,雌雄各半,每天灌胃 1 次,剂量为 6 g/kg,连续 5 d(淀粉悬液 0.2 ml/10 g 体重),观察 2 周外观、行为的变化和死亡。

结果:用临床用药量的 150~165 倍的剂量连续 5 d 给药,未见外观、行为的改变,亦无死亡。对体重亦无影响(给药前 20.8 ± 1.29 g,停药时 21.1 ± 2.2 g,停药后 5 天 21.8 ± 1.66 g)。

1.2 硫磺的急性毒性

取 20 g 左右的大鼠 10 只,雌雄各半,禁食 12 h 后灌胃 20 g/kg(淀粉悬液 0.3 ml/10 g 体重),每天 1 次,连续 5 d。

结果:给临床用药量(0.5 mg/kg)的 20 000 倍,未见外观、行为的变化,停药 5 d 未见动物死亡。但在给药结束时,体重有所降低,从给药前的 20.2 ± 1.6 g 降低到 17.5 ± 2.1 g,但停药后 5 d,体重又增加。解剖未见胃肠内残留硫磺。

1.3 铜绿的急性毒性

取 20 g 左右小鼠 10 只,雌雄各半,禁食 12 h 后灌胃 10 g/kg(淀粉悬液)。观察外观、行为和死亡情况。

结果:给药(为临床用量的 33 333.3 倍)后 5 d,外观、行为均无改变,也无死亡发生。

2 长期毒性

2.1 朝阳丸长期口服对大鼠的毒性作用

取出生 4~6 周的大鼠 84 只,雌雄各半,分对照、大、中和小剂量 4 组,每组 21 只,分别每天灌胃 0.036 g/kg(小剂量组)、0.36 g/kg(中剂量组)和 0.72 g/kg(大剂量组),共 6 个月,对照组用自来水灌胃。于给药的第 2、4、6 个月及停药后 2 周每组各取 5 只(停药后组为 6 只)大鼠,自眼眶取血做血常规和肝肾功能测定,并取主要内脏心、肝、脾、肺、肾和肾上腺做病理形态观察。组织用甲醛液固定,石蜡包埋切片,HE 染色。

给药期间,观察动物外观、行为、食欲的改变,每周称取体重一次,以给药 6 个月和停药 2 周的动物体重做生长曲线,以了解药物对动物生长的影响。

药物剂量选择原则:按 1985 年 7 月 1 日公布的新的药政法规定,选取临床用药量及临床

用药量的 10 倍和 20 倍为小、中和大剂量(因浓度或体积限制而无法给予比大剂量更大的剂量)。血常规用日本产 PC-603 型自动血计数器测定。

2.1.1 对体重的影响 3 个剂量朝阳丸对雌、雄大鼠的体重均无明显影响,提示对大鼠的生长无抑制作用。

2.1.2 对血象的影响 口服朝阳丸后,3 个剂量组大鼠的红细胞(RBC)、白细胞(WBC)和血红蛋白(Hb)与对照组无明显差别,说明给药对大鼠血象并无明显影响。

2.1.3 对肝、肾功能的影响 朝阳丸 3 个剂量长期口服对大鼠的肝功能(SGPT)、肾功能(BUN)没有明显影响,给药组与对照组没有明显差别,表明即使大剂量服用朝阳丸,对肝、肾功能也无损伤作用。

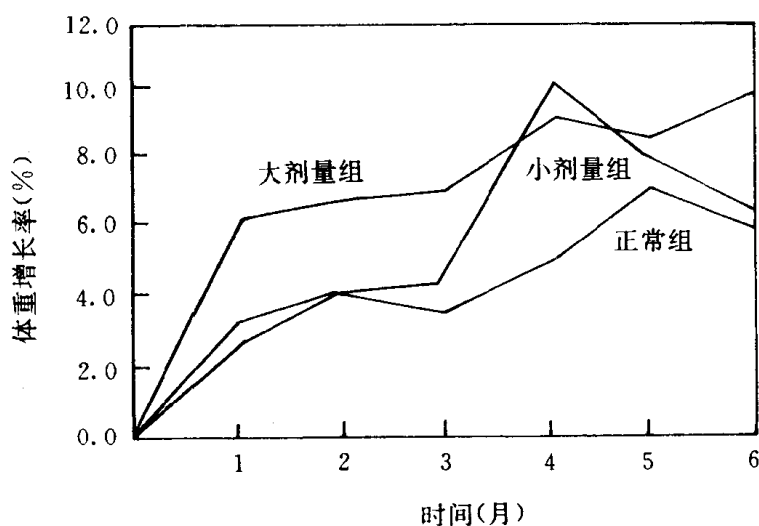
2.1.4 病理检查 长期口服朝阳丸后,3 个剂量组大鼠的心、肝、脾、肺、肾和肾上腺均无明显的病理形态改变,与对照组亦无差别。

2.2 长期口服朝阳丸对狗的毒性作用

取狗 12 只,雌雄各半,分对照、小剂量(0.036 g/kg)和大剂量(0.36 g/kg,40 天后改为 0.72 g/kg)3 组,每天口服 1 次,共 6 个月。于给药前及给药后的第 2、4、6 个月取血测定血常规及肝、肾功能,同时观察外观、行为、食欲、大小便和体重的变化,测 II 导联心电图。

在给药结束时,每组放血处死 2 只,取心、肝、脾、肺、肾和肾上腺进行固定,石蜡包埋切片,HE 染色,观察病理形态改变。

2.2.1 对体重的影响 长期口服临床用量和 20 倍临床用量的朝阳丸对狗的体重无影响(见附图)。



附图 长期口服朝阳丸对狗体重的影响

2.2.2 对白细胞的影响 长期口服朝阳丸后,给药前后与对照组对比,WBC 均无明显变化。

2.2.3 对红细胞的影响 长期口服朝阳丸后,RBC 没有明显改变,对 Hb 也没有明显影响。

2.2.4 对血小板的影响 长期口服朝阳丸后,BPC 没有明显变化,说明朝阳丸没有抑制 BPC

的作用。

2.2.5 对红细胞比容(HCT)和平均红细胞容积(MCV)的影响 长期口服朝阳丸的6个月中,HCT和MCV均无明显改变。

2.2.6 对肝、肾功能的影响 给药后肝脏的SGPT均比给药前低,与对照组变化相似,说明朝阳丸对肝功能没有损伤作用,该药对肾功能亦无明显影响。

2.2.7 对心电图的影响 给药前及给药后不同的时间,测Ⅰ导联ECG,均未发现异常ECG,表明所用剂量对狗心电图没有影响。

2.2.8 组织病理检查 给药结束时,放血处死大、小剂量组各2只,对照组1只,取心、肝、脾、肺、肾和肾上腺进行观察,肉眼无异常所见。组织病理检查也未发现异常病理变化。说明长期口服朝阳丸对主要内脏器官没有毒性作用。

3 小 结

朝阳丸一次口服临床用药量的300~330倍(12 g/kg),多次给予临床用药量的150~165倍(6 g/kg),未见任何毒性反应和死亡。

朝阳丸长期(6个月)口服临床用量的20倍(0.72 g/kg),对大鼠和狗的行为、外观、食欲、大小便无影响,对体重、血常规(RBC、WBC、Hb、HCT、MCV、BPC)和肝肾功能、ECG无明显影响,对主要内脏器官心、肝、脾、肺、肾和肾上腺也无损伤作用。

朝阳丸内的硫磺和铜绿是安全的。硫磺临床用量仅0.5 mg/kg,而小鼠多次给予10 g/kg,无任何毒性反应和死亡,仅体重稍有减少,而该剂量已为临床用量的20 000倍;铜绿一次口服10 g/kg,未见毒性反应和死亡,其量为临床用药量的33 333.3倍。

故朝阳丸在临床用量下是十分安全的。

(注:大、小鼠均来自中国医学科学院实验动物中心)

朝阳丸的主要药效学试验研究

北京市药检所

朝阳丸具有益气健脾、疏肝补肾、清热解毒的功能。在临床上主要用于慢性迁延性肝炎、慢性活动性肝炎、早期肝硬化、药物性肝炎、中毒性肝炎等。根据其主要功能与主治,北京市药检所做了主要药效学试验。报告结果如下。

1 朝阳丸对 D-半乳糖胺引起的急性肝损害的保护作用

取健康小鼠雌雄各半,按体重随机分成 6 组。空白对照组及肝损伤模型组均口服灌胃 0.5 ml 常水;阳性对照药大剂量组口服 62 g/kg;小剂量组口服 31 g/kg;朝阳丸大剂量组口服 8 g/kg;小剂量组口服 4 g/kg。连续给药 14 d,于给药第 13 天腹腔注射 D-半乳糖胺 1 g/kg,24 h 后末次给药。0.5 h 后,自小鼠眼眶取血,离心,测定血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)值,结果见图 1。

试验结果表明,大剂量朝阳丸对 D-半乳糖胺引起的小鼠急性肝损伤具有保护作用,能降低 ALT、AST 值,与模型组相比差异显著($P < 0.05$),模型组与空白组相比差异极显著($P < 0.01$)。

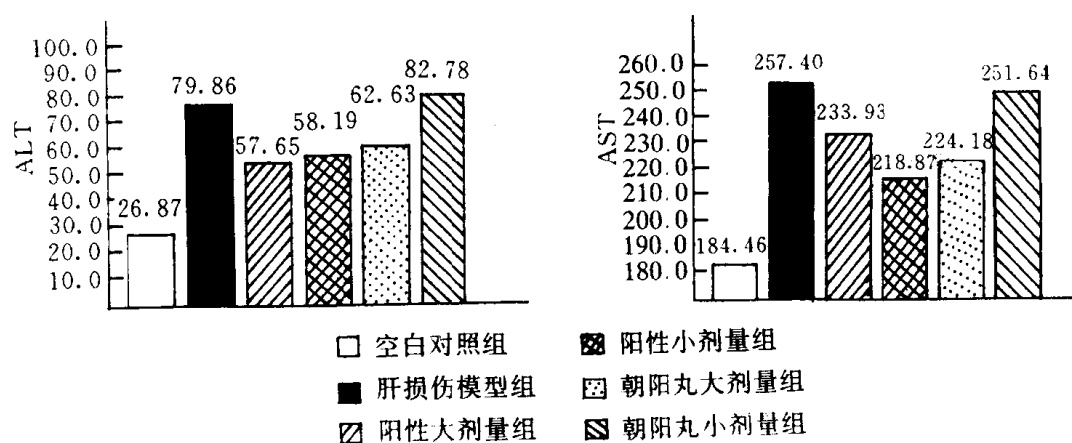


图 1 朝阳丸对 D-半乳糖胺引起的急性肝损害的保护作用

2 朝阳丸对四氯化碳引起慢性肝损伤模型小鼠的治疗作用

取 16~18 g 健康小鼠,雌雄各半,按体重随机分成 6 组,分组与剂量同上。给药前先给小

白鼠口服灌胃 10%四氯化碳(CCl_4)0.16 ml/只,每周 1 次。第 5 次以后开始服药,连续口服灌胃 28 d 后眼眶取血测 ALT、AST、白蛋白、总蛋白,计算出白蛋白/球蛋白(A/G)的比值。各项指标均经统计学处理,结果见图 2。取部分肝组织做病理切片,观察药物对慢性肝损伤小白鼠的治疗作用。本次病理检查共用小白鼠 60 只,其中正常对照组 10 只,四氯化碳模型组 10 只,各给药组均为 10 只,实验结束后取肝组织(均为左叶)做病理学检查,10%福尔马林固定,石蜡切片,HE 染色,经显微镜观察结果(表 1)。

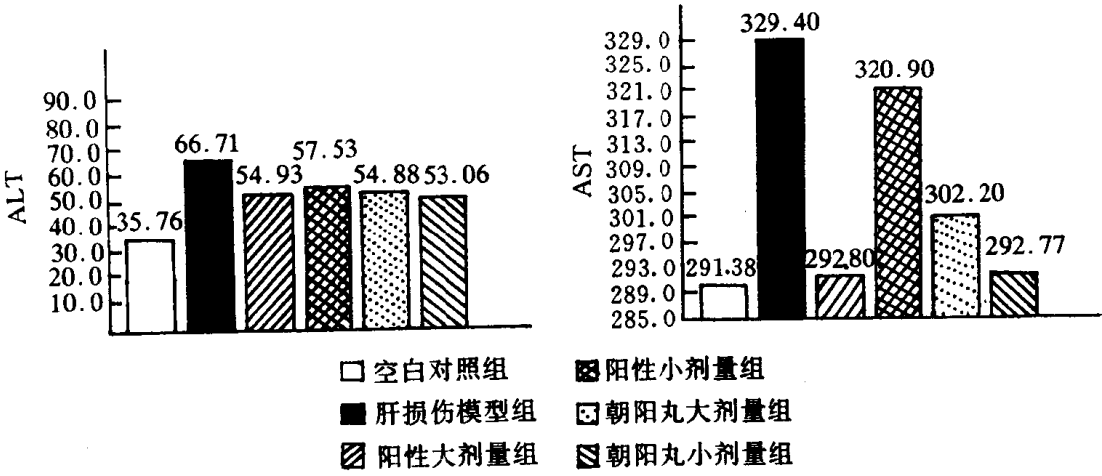


图 2 朝阳丸对四氯化碳引起的慢性肝损伤模型小鼠的治疗作用

表 1 朝阳丸治疗小鼠四氯化碳肝损伤的病理检查结果

分 组	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
正常对照组	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
四氯化碳组	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	++	++
朝阳丸大剂量组	++	++	++	++	+	+	++	++	+	+
朝阳丸小剂量组	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
阳性大剂量组	++	++	+	+	++	++	+	++	+	++
阳性小剂量组	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++

+++表示肝细胞重度变性; ++表示肝细胞中度变性; +表示肝细胞轻度变性

朝阳丸对四氯化碳引起慢性肝损伤的治疗结果表明,朝阳丸能降低肝损伤小鼠血清 ALT、AST 值,使白蛋白/球蛋白比值正常,与模型组相比差异显著($P<0.05$),模型组与空白组相比差异极显著($P<0.01$)。

朝阳丸治疗小鼠四氯化碳肝损伤的病理检查结果表明,大、小剂量朝阳丸对小鼠四氯化碳

肝损伤有一定的修复作用,且大剂量组略好于小剂量组。

3 朝阳丸对“脾虚”型小鼠肝功能的影响

将小鼠按体重随机分组,分组与剂量同上。每日服 1 g/ml 大黄煎液 0.8 ml/只,4 天后加服受试药,连续给药 12 d,取血测 ALT,结果见图 3。

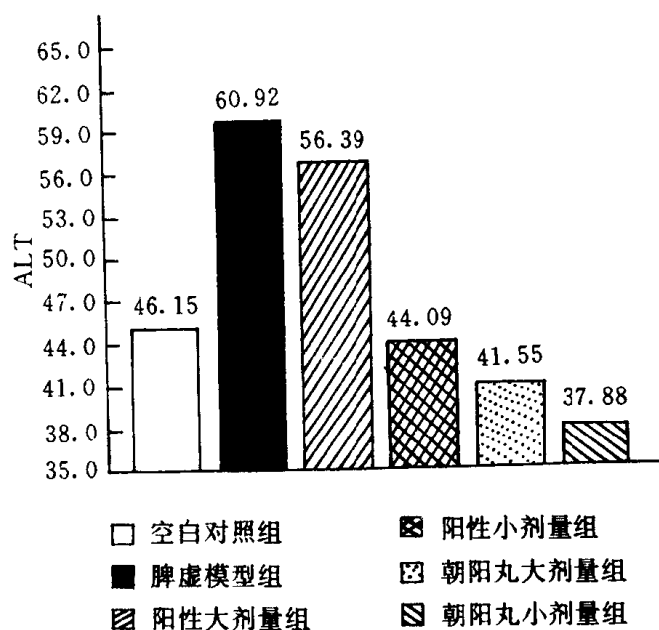


图 3 朝阳丸对“脾虚”型小鼠肝功能的影响

试验结果表明,朝阳丸能降低“脾虚”型小鼠的丙氨酸氨基转移酶,并对“脾虚”型肝功能障碍有一定的保护作用,达到健脾益气的功效。

4 朝阳丸对“脾虚”型小鼠体液免疫的影响(溶血素测定法)

将小鼠雌雄随机分组,分组与剂量同上,每日服 1 g/ml 大黄煎液 0.8 ml/只,4 d 后连续口服给药 12 d。于给药第 7 天给小鼠腹腔注射绵羊红细胞进行免疫。免疫后第 5 天自小鼠眼眶取血,离心取血清,加绵羊红细胞,加补体,然后离心取上清液加都氏液,在分光光度计上比色,计算各组的半数溶血值(HC_{50}),观察 IgM 抗体生成的多少,进行统计学处理,结果见图 4。

试验结果表明,朝阳丸大剂量组能使“脾虚”型小鼠的 HC_{50} 值升高,IgM 抗体生成增加,体液免疫能力增强,与模型组相比差异显著($P < 0.05$)。

5 朝阳丸对非特异性免疫功能的影响(腹腔巨噬细胞吞噬法)

取健康小鼠雌雄各半,按体重随机分成 5 组,分组与剂量同上。连续口服灌胃 7 d,于第 6 天腹腔注射 0.5% 水解乳蛋白 1.5 ml/只,24 h 后静注 1% 鸡血细胞,轻揉腹部 30 min 后,经腹腔注入 2 ml 的生理盐水,揉腹部数次,吸出腹腔洗液,37℃ 水浴保温 30 min。离心弃去上清,取沉淀液滴于玻片上固定染色,在显微镜下计数腹腔巨噬细胞吞噬百分率和吞噬指数(图 5)。

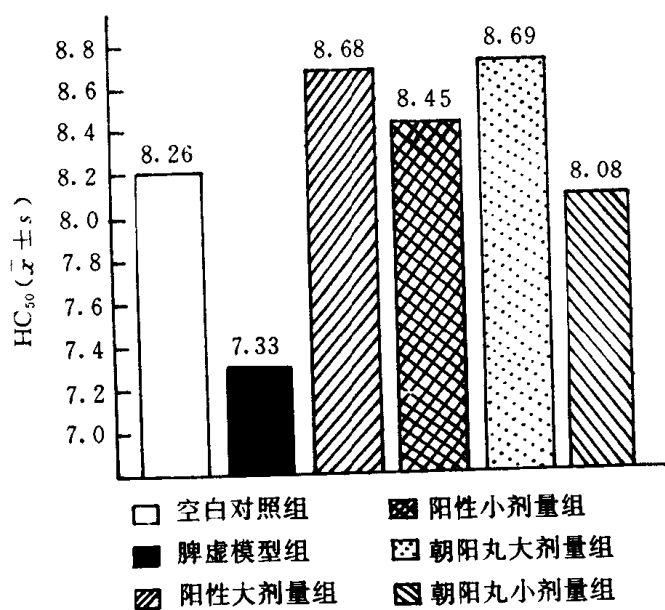


图4 朝阳丸对“脾虚”型小鼠 HC₅₀值的影响

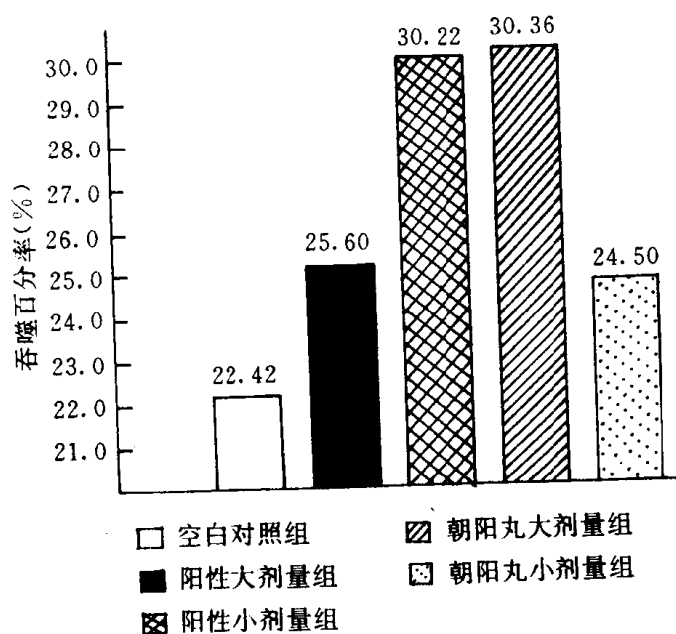


图5 朝阳丸对非特异性免疫功能的影响

试验结果表明,朝阳丸大剂量组能提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬能力,增强非特异性免疫功能,与空白对照组相比差异显著($P < 0.05$)。