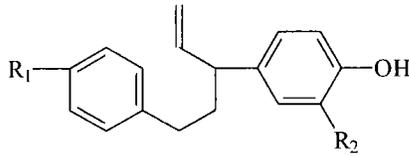


化合物^[3], 它们是 oxy-hinokiresinol (23), cis-hinokiresinol(24) 及其甲基化衍生物(25)。



(23) $R_1 = OH; R_2 = OH$

(24) $R_1 = OH; R_2 = H$

(25) $R_1 = OCH_3; R_2 = H$

知母中所含的木脂素类化合物被证明是较强的 cAMP 磷酸酯酶抑制剂; 其中化合物(24) 在剂量 100mg/kg 时能延长环戊巴比妥引起的睡眠时间^[3]。

5 其它成分

Matsuda H 等从知母根的乙醚提取物中分离得到以下两个活性成分: Z-1,3-二(4'-羟基苯基)-1,4-戊二烯(顺-异扁柏脂素)、2,6,4'-三羟基-4-甲氧基苯甲酮^[14]。

知母中还含有大量的有机酸(如烟酸和泛酸等), 多种甾醇类化合物(包括 β -谷甾醇、 β -豆甾醇, 以及它们的葡萄糖苷)。此外还有知母多糖 A、B、C、D, 二十九烷醇, 二十五烷酸乙烯酯, 芳香酸, 棕榈酸, 硬脂酸, 鞣酸及大量的粘液质, 微量元素(铁, 锌, 铜, 锰, 钴等, 其中以铁, 锌含量最高)^[3,7,15]。

综上所述, 中药知母中含有多种化学成分, 其中不乏活性很好的化合物。当前, 对作用明确的传统中药的开发越来越受到国内外研究者的重视, 知母作为我国传统中药宝库中的重要一员, 在中药现代化的进程中必将大放异彩。

参考文献:

- [1] 郑俊华. 生药学(第二版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001:217.
- [2] 杨丽蓉. 知母的化学成分及药理作用研究进展[J]. 国外医学·中医中药分册[J], 2002,24(4):207.
- [3] 边际, 徐绥绪. 知母化学及药理研究进展[J]. 沈阳药学院学报, 1993,10(2):141.
- [4] 孟志云, 徐绥绪, 李文等. 知母中新的皂苷成分[J]. 中国药物化学杂志[J], 1999,9(4):294.
- [5] 董俊兴, 韩公羽. 中药知母有效成分研究[J]. 药学学报, 1992,27(1):26.
- [6] 孟志云, 徐绥绪. 知母中的皂苷成分[J]. 中国药物化学杂志, 1998,8(2):135.
- [7] 边际, 徐绥绪, 黄松, 等. 知母化学成分的研究[J]. 沈阳药科大学学报, 1995,13(1):34.
- [8] 狄凯军, 章静波. 国内外淫羊藿苷药理作用研究要览[J]. 自然杂志, 2003,25(4):191.
- [9] Naokata norita, Mineo Shimizu, et al. Studies on the medical resources. Chimonin in Anemarthense Rhizoma[J]. (日) 药学杂志, 1965,5(4):374.
- [10] 洪永福, 韩公羽, 郭学敏, 等. 西陵知母中新芒果甙的分离与结构鉴定[J]. 药学学报, 1997,32(2):473.
- [11] 余胜民, 钟鸣. 芒果甙药理研究进展[J]. 中国中医药科技, 1999,006(003):F003.
- [12] Miura T, Ichiki H, Iwamoto N, et al. Antidiabetic activity of the rhizoma of Anemarrhena asphodeloides and active components, mangiferin and its glucoside [J]. Biol Pharm Bull, 2001, 24(9):1009.
- [13] Ichiki H, Miura T, Ishihara E, et al. New antidiabetic compounds, mangiferin and its glucoside [J]. Biol Pharm Bull, 1998,21(12):1389.
- [14] 李春. 知母中具有抑制 5 α -还原酶活性的成分[J]. 国外医学中医中药分册, 2003,25(1):34.
- [15] Takahashi M, Konno C, Hikino H. Isolation and hypoglycemic activity of anemaran A, B, C and D, glycans of Anemarrhena asphodeloides Rhizomes[J]. Planta Med, 1985,51(2):100.

收稿日期:2004-09-01

中药免疫调节作用的实验研究进展

刘军(中国人民解放军第291医院药械科, 内蒙古 包头 014040)

摘要 中药具有免疫调节作用。近十年来, 有关中医药免疫调节作用的实验研究在中国、日本等国家广泛进行, 并取得了相当进展, 国内外学者从提高人体免疫功能、免疫调节、基因修复、细胞保护、预防肿瘤、调节神经-内分泌-免疫网络的平衡、保护内脏功能、抗氧化、抗感染等方面对单味中药及其复方制剂进行了大量实验研究, 初步揭示了一些药物的免疫调节机制, 为临床更好的应用中提供了理论基础。

关键词 中药; 实验研究; 免疫调节; 单味中药/复方

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2005)-0014-05

作者简介: 刘军(1970-), 男, 硕士, 主管药师, 药械科主任。

目前在西方国家,许多有肿瘤、哮喘、自身免疫性疾病、AIDS 等疾病的患者因西医对治疗慢性疾病的无能为力和副作用而接受中医药治疗,中医药被证实具有免疫调节作用。近十年来,国内外学者对单味中药及其复方制剂进行了较多的实验研究,以期阐明其作用机制,现将相关研究综述如下。

1 单味中药研究

1.1 雷公藤 传统中药雷公藤内酯治疗自身免疫性疾病有一定疗效,且对几种人类肿瘤细胞系也有抗肿瘤活性。Ella Wai-Ching 等研究了该药对肿瘤细胞的细胞毒作用及其作用机制:以雷公藤内酯处理早幼粒白血病(HL-60)、T 细胞淋巴瘤、肝细胞癌(SMMC-7721)细胞,并以 XTT 细胞生存活力检测其细胞生长抑制,结果在雷公藤内酯处理的细胞中可观察到核小体 DNA 断裂和染色质浓缩等典型的细胞凋亡特征,研究数据显示:雷公藤内酯可诱导肿瘤细胞的凋亡,可能是一种有前景的肿瘤化疗药物^[1]。

1.2 红参 红参是传统中药之一,提取物 A、B 是其中的活性成分。许多研究表明红参能提高人体免疫功能。Chen Xiaoguang 等研究了红参提取物对动物种植癌、淋巴细胞增殖、鼠肝脏脂质过氧化反应的作用,结果发现:红参提取物能有效抑制小鼠肉瘤 S180、黑色素瘤 B16 的生长,对肿瘤具有显著的化学预防作用,可降低小鼠皮肤乳头状瘤的发生率、延长肿瘤发生的潜伏期、降低每只鼠的肿瘤数目;红参 B 能有效抑制小鼠肝脏微粒体脂质过氧化;红参 A、B 能促进 T 淋巴细胞的转化;提示红参提取物具有有效的肿瘤治疗和提高细胞免疫的作用^[2]。

1.3 黄芪 黄芪含多糖、黄酮、苷等多种化学成分,同时富含钙、镁、磷、铁及 Sc、Cr 等常量及微量元素,对糖尿病患者有促进胰岛素和 C 肽分泌、调节免疫功能、治疗并发症等多方面作用。

糖尿病患者体内存在免疫功能紊乱,研究表明黄芪作为一种免疫调节剂,对糖尿病治疗起到以下几方面作用:①对于淋巴细胞,黄芪多糖可纠正 NOD 小鼠 Ts 细胞缺陷,恢复其细胞功能,使免疫抑制作用加强,纠正免疫失控,使 T 细胞介导的自身免疫性 β 细胞破坏过程中断,保护胰岛 β 细胞,防止胰岛细胞的胰岛炎等其他自身免疫现象,以延缓 NOD 小鼠糖尿病的发病^[3];②对于肿瘤坏死因子-α(TNF-α),黄芪煎剂可预防 TNF-α 所致的胰岛素抵抗状态,使大鼠胰岛素敏感性 K 值明显增高,同时改善高胰岛素血症^[4];③对于转化生长因子-β(TGF-β),黄芪可抑制糖尿病大鼠肾皮质 TGF-β 的过度表达、降低多种细胞基质的异常增生,防止

糖尿病肾病的发展^[5];④其他,如黄芪多糖可抑制和清除活性氧自由基,保护胰岛 β 细胞免受免疫性损害^[4];黄芪总黄酮可明显提高家兔失血性休克/再灌注模型(S/R)所致的 NO 下降^[6];黄芪可诱生干扰素、同时增强小鼠 NK 细胞的细胞毒性^[7];还可使糖尿病鼠肾增高的 INOS 表达明显下调,提示黄芪可抑制肾脏 NO 的产生^[8]。

1.4 丹参 丹参具有活血祛瘀、养血安神的功能,其提取液化学成分主要为脂溶性的多种丹参酮及水溶性的原儿茶酚醛和儿茶醛衍生物,该药除可扩张血管、修复损伤的血管内膜、改善微循环外,还可控制 ET 分泌、改善 CGRP、ET 失衡^[9]。

李文静等研究表明,丹参系一有效的糖化抑制剂,而这种抑制作用对不同氨基酸组成的蛋白质有明显的选择性^[10]。王哲等研究发现,丹参能降低 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型体内几种粘附分子(肾脏组织 CD54、CD106,主动脉 CD106,单个核表面 CD54)的表达,并改善糖尿病引起的肾脏和主动脉的病理变化,提示丹参可能抑制蛋白质的糖化而使总的糖基化终末产物(AGEs)水平降低,从而保护血管内皮细胞,减少糖尿病并发症的发生发展^[11]。刘军等研究发现,SD 大鼠大脑缺血再灌注后 CD54 和外周血中白细胞 CD18 及 CD11b 免疫阳性细胞数明显增加,中性白细胞的浸润也随之增加,在时程上与 CD54 的增加同步,用丹参治疗后 CD54 的表达水平和外周血中白细胞 CD18 及 CD11b 免疫阳性细胞数及白细胞的浸润明显降低,可能通过封闭外周血中白细胞粘附分子结合位点而抑制白细胞与血管内皮细胞的粘附^[12]。

1.5 刺五加 刺五加与人参同属五加科五加属植物,近代研究发现它含有与人参等相似的多种皂苷、多糖、黄酮及多种微量元素等药理成分,具有人参样药理功效。刺五加对药物诱发性肿瘤、移植性肿瘤、瘤的转移及小鼠自发性白血病均有一定抑制作用,其机制可能是刺五加能刺激分泌肾上腺皮质激素,使机体内激素水平升高,其中糖皮质激素增加可诱发白血病(淋巴细胞白血病和恶性淋巴瘤)细胞凋亡^[13]。另有研究表明,刺五加可提高脑缺血家兔超氧化物歧化酶活性、清除中枢氧自由基及调整被激活的垂体-肾上腺皮质轴功能(降低 ACTH、CS),并对胶原-肾上腺素诱导的小鼠体内血栓形成有抑制作用^[14]。

1.6 枸杞 枸杞含甜菜碱、酸浆素多糖类、多种氨基酸、维生素等多种成分,具有增强非特异性免疫作用。何剑峰等研究发现:糖尿病视网膜病变患者经枸杞治疗 3 个月后,其红细胞 C3b 受体花环率

(RBC-C3bRR)和免疫粘附促进率升高,而免疫粘附抑制率则显著下降,提示枸杞对提高DR患者的红细胞免疫功能有一定效果^[15]。

1.7 大黄素 Yuh-Chi Kuo等研究了大黄素(emodin)对血管性肾炎肾小球系膜细胞增殖及细胞因子生成的效应,结果发现:Emodin对IL-1和IL-6活化的肾小球系膜细胞增殖有抑制作用,也可减少活化的肾小球系膜细胞中IL-1、IL-6和TNF的产生及游离钙离子浓度,并可损伤活化的肾小球系膜细胞中IL-1和TNF-mRNA的表达;提示大黄素的抑制作用机制可能与影响细胞内基因表达和细胞因子及钙离子的生成有关^[16]。

2 复方方剂研究

2.1 六味地黄丸 六味地黄丸是中医“滋阴补肾”的经典明方,主要用于肝肾阴虚之证,经长期临床实践的发展和不断创新,其应用范围不断扩大,目前广泛用于肿瘤^[17]、慢性肾炎、更年期综合征、糖尿病、自身免疫病等数十种疾病的治疗和辅助治疗。近几年,该方的实验药理学研究取得明显进展,现代实验药理学研究表明,六味地黄汤具有调节机体免疫功能、抗肿瘤、降血糖、降血脂、保护肝脏和调节肾脏功能等多种药理作用,其中调节神经-内分泌-免疫调节网络的平衡是其主要药理作用,也是其发挥“滋补肾阴”作用的现代药理学基础^[18]。对其药效物质基础的初步研究结果表明,多糖、寡糖和苷类化合物是其发挥益智、调节免疫功能和性腺功能的重要物质基础^[19-22],该方配方的严谨性和组方的合理性逐渐被认识和赞同。

六味地黄汤对正常小鼠的抗体生成反应无影响,但对环磷酰胺处理小鼠、放射损伤小鼠、悬吊应激小鼠及SAMP8的抗体生成反应能力低下均有明显的改善作用^[23]。方鉴等研究发现,口服六味地黄汤对佐剂性关节炎(AA)大鼠致敏对侧的继发性关节肿胀有明显的抑制作用,对绵羊红细胞(SRBC)诱导的抗体生成反应亢进及ConA诱导的脾淋巴细胞增殖反应降低具有明显纠正作用^[24]。齐春会等研究发现,六味地黄汤可明显减轻空肠弯曲杆菌(CJ)所致自身免疫模型小鼠肝脏的自身免疫性炎症反应,且可降低血清抗核抗体和抗双链DNA抗体水平;对CJ致敏小鼠异常亢进的抗体生成反应和脾细胞增殖反应具有明显的调节作用,提示六味地黄汤对CJ致敏小鼠自身免疫性病理变化的改善作用可能与其纠正整体免疫功能平衡有关^[25]。

2.2 小柴胡汤 小柴胡汤是《伤寒论》中和解少阳的著名方剂,作用平和,具有调和表里之功效,临床

主要用于治疗肝病、特别是慢性肝炎、肝癌等,也用于治疗支气管哮喘等肺部疾病。很多临床和实验研究证实,该方具有细胞保护、预防肿瘤、抗癌、抗组织纤维化及免疫调节等作用^[26-28]。

Nobuhiro等最近又研究发现:小柴胡汤能增强脂多糖(LPS)诱导的急性肺损伤小鼠肺中IL-6水平,提示该方可能通过调节肺脏局部免疫应答从而减轻肺的炎症反应^[29]。

2.3 补中益气汤 补中益气汤是脾胃学说的代表之作,具有益气升阳的作用,后世广泛用于气虚下陷所致的各种病证。实验研究表明,该方不但有促进小肠吸收功能、调节胃酸胃蛋白酶、胰酶等分泌及对肠管蠕动具有兴奋-抑制的双向调节作用,而且还对胸腺、脾脏及淋巴细胞有一定保护作用。例如,Tieli Li等研究发现,补中益气汤有恢复带瘤小鼠淋巴细胞结构、促进抗肿瘤细胞因子和细胞毒性T淋巴细胞(CTL)活性的作用,并能调节血清皮质酮及IL-12水平、使减低的CD80、CD86表达恢复至正常水平,提示该方对肿瘤有免疫治疗作用^[30]。

2.4 当归补血汤 当归补血汤是金元时代李东垣创制的益气补血方剂,具有提高机体免疫功能、改善异常循环状态及保肝、抗氧化等药理作用。刁凤声等证实该方药能明显提高辐射小鼠脾脏抗体形成细胞释放溶血素量、血清溶血素效价、血清溶菌酶含量,并显著抑制小鼠肝癌Hca-F25/16A3淋巴结转移率和淋巴结转移程度,其作用机制是通过抑制脾细胞凋亡、增加淋巴细胞免疫活性实现^[31]。薛晚利等观察加味当归补血汤对环磷酰胺所致的免疫抑制小鼠免疫功能的影响,结果显示:该方对免疫抑制小鼠红细胞免疫功能(以C3b受体花环率和IC花环率为指标)及细胞免疫功能(以E-玫瑰花环形成、酸性α醋酸萘酯酶和淋巴细胞转化率为指标)均有明显恢复和促进作用^[32]。阴楨宏等的研究进一步表明,当归补血汤对小鼠巨噬细胞的活化作用具有时效关系和量效关系^[33]。包牧莹等应用白细胞计数实验和生存保护实验发现:当归补血汤能显著改善环磷酰胺所致的小鼠骨髓抑制状况,明显提高白细胞计数,改善小鼠免疫状态,延长小鼠寿命^[34]。

2.5 补阳还五汤 补阳还五汤是治疗中风的常用方,黄芪为方中主药。有研究证实,该方通过减轻自由基的毒害、调节TXA₂/PGI₂平衡、防止脑内钙积聚及降低兴奋性氨基酸等来对抗脑缺血再灌注后的脑损伤作用^[35]。赖真等用沙土鼠制成脑缺血再灌注模型,观察补阳还五汤对脑缺血再灌注后星形胶质细胞(AS)的影响,结果显示:缺血15min再灌注24h后星形胶质纤维酸性蛋白(GFAP)免疫阳性反应达高峰,补阳还五汤可使GFAP免疫反应减轻;缺

血 15min 再灌注 48h 后 GFAP 表达减弱,补阳还五汤可使之增强,提示该方可抑制急性脑缺血早期 AS 的过度表达,并维持缺血后期 AS 的增生状态,有利于缺血后期损伤脑组织的修复,从而在脑缺血损伤后神经功能的恢复中发挥重要作用^[36]。

3 结语

中医药免疫调节作用的实验和临床研究在中国、日本等国家开展较广泛,也取得了相当进展,中外学者从提高人体免疫功能、免疫调节、基因修复、细胞保护、预防肿瘤、调节神经-内分泌-免疫网络的平衡、保护内脏功能、抗氧化、抗感染等方面作了大量研究,初步揭示了一些药物的免疫调节机理,为临床更好的应用中药提供了理论基础。

中药治病以复方辨证论治为特色,但目前就中草药的实验研究而言,阐明中药复方的药理作用、作用机制及其药效的物质基础是中药现代化的关键问题,也是目前药理学工作者所面临的一个难题。单味中药的提取物就可能具有多种化学成分,其药理学研究极具难度;中药复方就更加大了药理药效学研究的困难;近年来的研究还表明,与复方相比单味中药的成分常常具有不同、甚至相反的免疫调节作用。故对中药复方作用机制的研究还应加强力度和深度,尤其是其免疫调节的确切环节尚有待进一步研究,如能应用分子生物学方法,从现代医学角度阐明中药的作用机制,对于中药的深入研究及开发新药具有重要的意义。

参考文献:

[1] Ella Wai-Ching Chan, Samuel Chak-Sum Cheng, Fion Wan-Yee Sim, *et al.* Triptolide induced cytotoxic effects on human promyelocytic leukemia, T cell lymphoma and human hepatocellular carcinoma cell lines[J]. *Toxicology Letters*, 2001, 122(1):81.

[2] Chen Xiaoguang, Liu Hongyan, Lei Xiaohong, *et al.* Cancer chemopreventive and therapeutic activities of red ginseng[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 1998, 60(1):71.

[3] 陈蔚,刘芳,俞茂华,等. 黄芪多糖对 NOD 小鼠 I 型糖尿病的预防作用[J]. *复旦大学·医学科学版*, 2001, 28(1):56.

[4] 鲁瑾,邹大进,张家庆. 黄芪预防肿瘤坏死因子- α 所致胰岛细胞抵抗[J]. *中国中西医结合杂志*, 1999, 19(7):420.

[5] 徐郁杰,张庆怡,陆敏,等. 黄芪对糖尿病大鼠肾皮质 TGF- β 表达的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 1998, 14(5):312.

[6] 汪德清,王成彬,田亚平,等. 黄芪总黄酮对缺血再灌注损伤模型中一氧化氮的作用及其影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 1999, 19(4):221.

[7] 袁红霞,陈艳. 黄芪的现代药理研究及其临床作用[J]. *山东中医药大学学报*, 2000, (5):367.

[8] 祁忠华,林善镁,黄宇峰,等. 黄芪改善糖尿病肾病早期血流动力学异常的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 1999, 7(3):147.

[9] 杨雪英. 复方丹参注射液对冠心病合并充血性心力衰竭患者 CGRP 和 ET 的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 1998, 18(2):137.

[10] 李文静,顾建新. 丹参对体外葡萄糖与蛋白质非酶结合的影响[J]. *上海医科大学学报*, 1998, 25(2):1334.

[11] 王哲,赵家军,高聆. 黄芪、丹参对糖尿病大鼠体内粘附分子 CD54、CD106、CD62p 的影响[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2002, 12(12):739.

[12] 刘军,匡培根. 大鼠脑缺血再灌注区 ICAM-1 表达与白细胞浸润的观察及丹参的影响[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 1999, 25(4):198.

[13] 孙静,李震,简隆磊. 中药诱导白血病细胞凋亡的研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(11):875-876.

[14] 韩丽雅,蔡定芳. 刺五加注射液治疗急性脑梗塞的临床与实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 1998, 18(8):472-474.

[15] 何剑峰,周伟平,仇宜解. 糖尿病视网膜病变患者红细胞免疫功能的变化及枸杞的治疗效应[J]. *中国中医眼科杂志*, 1998, 8(2):70.

[16] Yuh-Chi Kuo, Wei-Jern Tsar, Hsiang-Chen Meng, *et al.* Immune responses in human mesangial cells regulated by enodin from *Polygonum hypoleucum* Ohwi[J]. *Life Sciences*, 2001, 68(11):1271.

[17] 沙玲君,徐爱乡. 六味地黄丸在晚期肺癌治疗中的应用[J]. *白求恩医科大学学报*, 1999, 25(1):100.

[18] 齐春会,张永祥,沈倍奋. 六味地黄丸现代药理学研究新进展[J]. *军事医学科学院院刊*, 2002, 26(1):57.

[19] 齐春会,张永祥,赵修南,等. 六味地黄多糖体外对正常及衰老小鼠脾细胞免疫功能的影响[J]. *中国药理学通报*, 1999, 15(2):157.

[20] 齐春会,张永祥,李凤仙,等. 六味地黄多糖体外抗肿瘤作用的初步研究[J]. *中国药理学通报*, 1999, 15(4):322.

[21] 杨胜,张永祥,吕晓东,等. 六味地黄汤醇溶部分免疫调节活性成分的药理学导向分离评价[J]. *中药药理与临床*, 2000, 16(3):1.

[22] 杨胜,张永祥,吕晓东,等. 六味地黄汤活性部位 3A 的免疫调节作用研究[J]. *中草药*, 2001, 32(4):326.

[23] 聂伟,张永祥,茹祥斌,等. 六味地黄汤免疫调节活性成分化学分离的药理学导向评价[J]. *中国中西医结合杂志*, 1998, 18(5):287.

[24] 方鉴,张永祥,茹祥斌,等. 佐剂性关节炎大鼠免疫功能的实验研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2000, 16(10):525.

[25] 齐春会,张永祥,赵洪波,等. 六味地黄汤对空肠弯曲杆菌所致自身免疫模型小鼠免疫功能的影响[J]. *中国新药杂志*, 2001, 19(9):668.

[26] Kato M, Liu W, Yi H, *et al.* The herbal medicine Sho-saiko-to inhibits growth and metastasis of malignant melanoma primarily developed in ret-transgenic mice[J]. *J Invest Dermatol*, 1998, 111:640.

[27] Sakaida I, Matsumura Y, Akiyama S, *et al.* Herbal medicine Sho-saiko-to (TJ-9) prevents liver fibrosis and enzyme-altered lesions in rat liver cirrhosis induced by a choline-deficient L-amino acid-defined diet[J]. *J Hepatol*, 1998, 28:298.

[28] Shimizu I, Ma YR, Mizobuchi Y, *et al.* Effects of Sho-saiko-to, a Japanese Herbal Medicine, on Hepatic Fibrosis in Rats[J]. *Hepatology*, 1999, 29:149.

(下转第 29 页)

表 1 回收率实验结果 (n=6)

批号	投入量(μg/L)	测得量(μg/L)	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD(%)
31104	3.302 5	0.033 1	99.9	100.1	0.31
31125	3.209 7	0.032 0	100.2		
31217	3.227 6	0.032 1	100.5		
40127	3.378 8	0.033 9	99.8		
40208	3.362 6	0.033 5	100.4		
40225	3.321 4	0.033 3	99.8		

4.4 供试品的测定 取盐酸左氧氟沙星滴眼液 3 批,按回归方程计算进行测定,测定结果见表 2。结果表明均在合格范围内(90.0%~110.0%)。

表 2 样品测定结果

批号	相当于标示量(%)	RSD(%)
040127	100.4	0.27
040208	99.2	0.48
040225	101.8	0.36

4.5 留样观察试验 滴眼液分装后,于室温下放置 0、1、2、3、6 个月,观察其外观形状有无变化,测定其含量,结果该制剂外观形状无变化,其含量基本不变。

4.6 刺激性实验 取健康家兔 5 只,体重 1.5~2.0kg,将家兔固定,右眼滴样品,每日 6 次,每次 2 滴;左眼滴 0.9% 氯化钠注射液,每日 6 次,每次 2 滴作对照。滴眼后 30、45、60、120min 观察有无角膜充血、水肿、溃疡和浑浊等,结果双眼无异常。说明该制剂对眼睛无刺激。

5 临床应用

5.1 临床资料 选择门诊和住院患者 176 例,其中细菌性急性角膜炎 121 例,细菌性角膜炎 55 例。男性 102 例,女性 54 例,年龄范围在 20~59 岁之间。均对氟喹诺酮类抗菌药无过敏,无其他禁忌。

5.2 用药方法 将药液滴入眼内,每日 3 次,每次 2 滴;对合并症患者对症处理。

5.3 疗效评定标准 用药后观察眼睛角膜溃疡修复情况、结膜充血情况、体症(畏光、流泪、眼疼等不

适感觉)情况,以判断其疗效。①治愈:前述 3 种情况全部消失或恢复。②好转:前述 3 种情况中有 1 种不见消失或恢复。③有效:用药后情况有所好转,但前述 3 种情况中有 2 种情况不见消失或恢复。④无效:前述 3 种情况均不见消失或恢复,甚至加重。

5.4 治疗结果 用于急性角膜炎 121 例,治愈 119 例,好转 2 例;用于角膜炎 51 例,治愈 50 例,好转 4 例,总有效率 100%。

6 讨论

玻璃酸钠是一种高分子多糖,具有高度粘滞性、可塑性、渗透性和良好的生物相容性。可作为滴眼剂的增稠剂和润滑剂,可延长药液在角膜前表面的停留时间,增加药物的吸收,提高疗效,减少用药次数,具有良好的缓释性能和抗菌效果,同时,其保湿性和润滑性,还可明显改善眼部的干涩症状,改善滴眼液的物理性能,使眼部对主药有良好的适应性。

该法配制工艺简单,质量容易控制,适合医院制剂使用。

参考文献:

- [1] 陈 樱,喻长泰,甘晓萍.左氧氟沙星治疗细菌性角结膜炎的疗效[J].中国新药杂志,2001,10(3):216.
- [2] 王剑林.盐酸洛美沙星滴眼液的制备[J].医药导报,2003,22(3):182.
- [3] 张丽荣,冷玉敏,贺艳丽,等.眼用溶液的载体-玻璃酸钠的作用机理和应用[J].中国生化药物杂志,1999,20(5):251.

收稿日期:2004-04-02

(上接第 17 页)

- [29] Nobuhiro Ohtake, Rie Suzuki, Haruyuki Daikuhara, et al. Modulation of lung local immune responses by oral administration of a herbal medicine Sho-saiko-to[J]. Inter J of Immunopharmacology, 2000, 22(6):419.
- [30] Tieli Li, Koji Tamada, Koichiro Abe, et al. The restoration of the antitumor T cell response from stress-induced suppression using a traditional Chinese herbal medicine Hochu-ekki-to (TJ-41; Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang)[J]. Immunopharmacology, 1999, 43(1):11.
- [31] 刁凤声.当归补血汤对小鼠肝癌淋巴瘤细胞转移脾细胞凋亡的影响[J].中药药理与临床,1999,15(2):7.

- [32] 薛晚利.加味当归补血汤对环磷酰胺注射后小鼠免疫功能的影响[J].西安医科大学学报,1998,19(3):408.
- [33] 阴赅宏.当归补血汤含药血清对小鼠巨噬细胞的活化作用的研究[J].中国中医基础医学杂志,1998,4(7):24.
- [34] 包牧莹.当归补血汤对免疫低下小鼠的影响及模型选择[J].辽宁中医杂志,1998,25(3):138.
- [35] 邓常青,刘志龙,葛金文,等.补阳还五汤抗脑缺血再灌注损伤作用机理的研究[J].中国中医基础研究,1998,4(8):32.
- [36] 赖 真,王沙燕,邓常青,等.补阳还五汤和黄芪对脑缺血再灌注后星形细胞的影响[J].广州中医药大学学报,2002,19(2):122.

收稿日期:2004-05-07