

第一部分 褐藻多糖硫酸酯药效实验结果

褐藻多糖硫酸酯(FPS)抗血凝及降低削血液胆固醇的实验报告

实验样品：FPS：中国科学院海洋研究所提供

肝素标准品(1mg 相当于 172 个单位)：中国药品物制品检定所发，批号 509—8609；

藻酸双酯钠片(PSS)：每片含 50mg 市售药品批 批号 930223；

甘露醇烟醇酯片：每片含 0.2g 市售药品 批号 910607；

实验动物：

家兔：(大耳白) 体重 2.6~3.3kg 青岛药品检验所动物室

小白鼠：(昆明种) 体重 18~22g 青岛药品检验所动物室

1、抗凝血实验

(一) 体外实验法

血浆的制备：取兔血用枸橼酸钠为抗凝剂成血浆

1%的氯化钙溶液

肝素标准品溶液：每 1ml 含 2 个单位的生理氯化钠溶液

FPS 溶液：每 1ml 含 0.04mg 生理氯化钠溶液

实验：取 0.8*3.8cm 的玻璃管 12 支分成两组，每组 6 支，以组为肝素标准品组，另一组为 FPS 组，分别按表中排列次序进行实验（参照中国药典 1990 年版附录 102 页）

表 1 肝素标准组

试剂 (ml)	管号					
	1	2	3	4	5	6
血浆	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
肝素标准溶液	0.05	0.10	0.15	0.20	0.30	0.40
生理氯化钠溶液	0.35	0.30	0.25	0.20	0.10	0.00
氯化钙溶液	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10

表 2 褐藻多糖硫酸酯(FPS)组

试剂 (ml)	管号					
	1	2	3	4	5	6
血浆	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
FPS 溶液	0.05	0.10	0.15	0.20	0.30	0.40
生理氯化钠溶液	0.35	0.30	0.25	0.20	0.10	0.00
氯化钙溶液	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10

两组小管按顺序加完后，立即混匀置 37℃±0.5℃水浴中，并开始计算 时间观察各管凝血时间，以靠近 30 分钟时凝固管的较高浓度管为该次实验的终点管，并以此管计算 FPS 相当于肝素单位数，结果经三次实验结果的平均值为 1mg 的 FPS 相当于 77.2±2.8 肝素单位。

(二)、体内实验

1、取家兔 10 只，分为四组，每组 5 只(雌 3 只，雄 2 只)，第一组为肝素标准品组，第二组为 FPS

组，给药前先测定每只家兔的正常凝血时间，然后分别给予静脉注射每 ml 含肝素 100 单位的溶液 2.0ml/kg 和每 ml 含 FPS 1mg/ml 的溶液 3ml/kg，并测定注射后 1、2、3、4、5、6、6 个小时的凝血时间，结果肝素标准品组给药前的凝血时间为 2.6 ± 0.19 分，给予静脉注射 200 单位/kg 后，4 小时内延长凝血时间均超过 10 分钟，5 小时仍十分显著为 6.0 ± 0.71 分 ($P<0.01$)，6 小时恢复接近正常 ($P>0.05$)。FPS 号组，给药前的凝血时间为 2.5 ± 0.22 分，给予静脉注射 3mg/kg 后，3 小时内延长凝血时间均超过 10 分钟，5 小时仍十分显著为 4.1 ± 0.24 分 ($P<0.01$)，6 小时恢复接近正常 ($P>0.05$)。

2、小白鼠口服法：取体重 18~22g 小白鼠 50 只，分为 5 组，每组 10 只(雌雄各 5 只)，各组在给药前饥饿 4 小时后预测正常凝血时间，然后口服给药，第一组为空白对照组，给予口服水 0.4ml(灌胃)，第二组为阳性对照组，给予口服每 ml 含 10mg 的藻酸双酯钠溶液 0.4ml(相当于 200mg/kg)，第三组为 FPS 高剂量组，给予口服每 ml 含 10mg 的溶液 0.4ml(相当于 200mg/kg)，第四组为中剂量组，给予口服每 ml 含 5mg 的溶液 0.4ml(相当于 100mg/kg)，第五组为低剂量组，给予口服每 ml 含 2.5mg 的溶液 0.4ml(相当于 50mg/kg)，口服给药后 1.5 小时、2 小时和 3 小时分别测定其凝血时间，结果见下表 3

表 3 褐藻多糖硫酸酯(FPS)和对小白鼠(口服)凝血时间的影响(分)

组别	测凝血时间(小时)			
	0	1.5	2.0	3.0
空白对照	2.40 ± 0.12	$2.40\pm 0.10^*$	$2.40\pm 0.07^*$	$2.20\pm 0.11^*$
FPS200mg/kg	2.30 ± 0.11	$4.90\pm 0.27^{**}$	$3.60\pm 0.13^{**}$	$2.30\pm 0.08^*$
高剂量 200mg/kg	2.30 ± 0.11	$10.80\pm 0.27^{**}$	$8.80\pm 0.47^{**}$	$5.8\pm 0.31^{**}$
中剂量 100mg/kg	2.2 ± 0.08	$4.40\pm 0.18^{**}$	$3.4\pm 0.14^{**}$	$2.11\pm 0.07^*$
低剂量 50mg/kg	2.10 ± 0.07	$2.20\pm 0.08^*$	$2.20\pm 0.08^*$	$2.11\pm 0.07^*$

注：* $P>0.05$ ** $P<0.01$

实验结果说明 FPS 给予小白鼠口服 200mg/kg 后 1.5 小时，延长凝血时间作用最好，到 3 小时仍有非常显著的延长凝血时间的作用，中剂量 100mg/kg 作用较高剂量弱，但其作用可维持 2 小时，50mg/kg 没有显示延长凝血时间的作用。

2、降低血胆固醇作用

取体重 22~25g 小白鼠 40 只，分为 4 组，每组 10 只(雌雄各 5 只)，第一组为空白对照组，每日给予水 0.5ml 灌胃，第二组为阳性对照组，每日给予 50mg/ml 甘露醇烟酸酯混悬液 0.02ml/g(相当于 1000mg/kg)，第三组为 FPS 高剂量组，每日给予 10mg/ml 的溶液 0.02ml/g(相当于 100mg/kg)。共实验 6 天，每天灌胃一次，于最后一次灌胃后 1 小时，分别取血测定血清总胆固醇，结果见表 4。

表 4 褐藻多糖硫酸酯(FPS)对小白鼠(口服)凝血时间的影响(分)

组别	动物数(只)	剂量(mg/kg)	血胆固醇(mg/100ml)
空白对照	10	水 0.5ml	195.2 ± 4.3
甘露醇烟酸酯	10	1000	$169.1\pm 1.5^{**}$
高剂量	10	200	$166.5\pm 4.0^{**}$

低剂量	10	100	191.0±11.4*
-----	----	-----	-------------

注：* P>0.05 ** P<0.01

实验结果说明小白鼠口服 FPS200mg/kg 具有非常显著的降血总胆固醇的作用，而口服 100mg/kg 时则不显示作用。

小结与讨论：

本实验测得 1mg 的 FPS 其抗血凝作用与 77.2 肝素单位相当。给予家兔静脉注射 3mg/kg 时，其延长血凝时间的作用可维持 5 小时(P<0.01)，给予小白鼠口服 200mg/kg，其延长血凝时间的作用可维持 3 小时(P<0.01)，口服 100mg/kg，可维持 2 小时(P<0.01)，口服 50mg/kg 则不显示抗凝作用(P>0.05)。给予正常小白鼠口服 200mg/kg 具有非常显著的降血总胆固醇的作用(P<0.01)。口服 100mg/kg 则不显示降血总胆固醇作用(P<0.05)。通过上述实验结果可以说明 FPS 确具有较强的抗血凝和降血脂的作用。它对调整人体血脂代谢，改善高血脂症，防治粥样动脉硬化及改善心脑血管循环方面，都有明显疗效。

第二部分 急性毒性试验结果

褐藻多糖硫酸酯(FPS)的急性毒性实验

I 样品来源：中国科学院海洋研究所提供 FPS

II 实验动物：小白鼠(昆明种)体种 18~22g

大白鼠(Wister)体重 150~170g

III 实验样品的处理：取样 6g 加水研磨使全量成 30ml 的均浆(浓度为 200mg/ml)备用。

IV 实验

(一) 口服法

(1) 小白鼠法：取小白鼠 20 只(雌雄各 10 只)，每只小白鼠按体重计算每次给予样品均浆液 0.02ml/g 灌胃，共给予两次(间隔 4 小时)总剂量为 0.04ml/g(相当于 8000mg/kg)，观察 10 天，动物均健康生存，经解剖观察内脏未发现异常。本品对小白鼠口服的最大耐受量在 8000mg/kg 以上，相当于临床预计用量 100mg 的 4000 倍以上。

(2) 大白鼠法：取大白鼠 20 只(雌雄各 10 只)，每只大白鼠按体重计算每次给予样品均浆液 1.5ml/100g 灌胃，共给予两次(间隔 4 小时)总剂量为 3.0ml/100g(相当于 30ml/kg 或 6000mg/kg)，经观察 10 天，动物均健康生存，经解剖观察内脏未发现异常。本品对大白鼠口服的最大耐受量在 6000mg/kg 以上，相当临床预计用量 100mg 的 3000 倍以上。

(二) 腹腔给药法

实验样品的处理：取样品 2g 加注射用水研磨使用 20ml 的均浆液(100mg/ml)备用。

(1) 小白鼠法：取小白鼠 20 只(雌雄各 10 只)，每只小白鼠按体重计算给予腹腔注射样品均浆液 0.04ml/g(相当于 40ml/kg 或 4000mg/kg)，经观察 10 天，动物均健康生存，经解剖观察内脏未发现异常。本品对小白鼠腹腔注射的最大耐受量在 4000mg/kg 以上。

(2) 大白鼠法：取大白鼠 20 只(雌雄各 10 只)，每只大白鼠按体重计算给予腹腔注射样品均浆液 4ml/100g(相当于 40ml/kg 或 4000mg/kg)，经观察 10 天，动物均健康生存，经解剖观察内脏未发现异常。本品对大白鼠腹腔注射的最大耐受量在 4000mg/kg 以上。

V 小结：FPS 对小白鼠口服的最大耐受量大于 8000mg/kg，相当于临床预计用量 100mg 的 4000 倍。对大白鼠口服的最大耐受量大于 6000mg/kg，相当于临床预计量 100mg 的 3000 倍。对小白鼠

和大白鼠腹腔注射的最大耐受量均大于 4000mg/kg。

第三部分 FPS 对鼠伤寒沙门氏菌回复突变试验(Ames 试验)

(一) 材料与方法

(1) 菌株：为组氨酸缺陷型鼠伤寒沙门氏菌四株、TA39、TA98、TA100、TA102，代谢活化系统为 S9，由北京市卫生防疫站提供，经生物学特性鉴定均符合要求。

(2) 剂量：FPS 最高剂量为 5000 μ g/mL，下推设 4 个剂量分别为 500 μ g/mL、50 μ g/mL、5 μ g/mL、0.5 μ g/mL，用蒸馏水作溶剂。

(3) 对照组：阴性对照组 用蒸馏水，阳性对照组 TA97、TA98 用二一氨基苄 20 μ g/mL，TA100 用迭氮钠 1.5 μ g/mL，TA102 用丝裂霉素 C 0.5 μ g/mL。

(4) 方法：按 Ames 沙门氏菌诱变性试验标准方法进行，再按活化和非活化标准平板掺入法进行试验，即在加 S9 和不加 S9 不同条件下作平行测试，每个剂量做三 mL，48h 观察结果，计算回变菌落数(X \pm S)，实验重复一次。

(5) 评价标准：若被试样品所诱变的回复菌落数(X \pm S)超过自发回变数 2 倍者，且有剂量反应关系，并能在一个剂量上重复，有统计学意义即可判为阳性。

(二) 结果与讨论

试验结果如表 5 所示，自表 5 可见阳性对照回变菌落数均超过自发回变的 2 倍以上，而 FPS 诱变试验的回变菌落数均未超过自发回变的 2 倍。因此可认为 FPS 对基因无致突变作用。

FPS 的 Ames 试验测试结果

μ g/mL	TA97		TA98		TA100		TA102	
	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9
5000	139 \pm 18.2	143 \pm 14.2	25 \pm 2.6	40 \pm 5.6	160 \pm 16.8	196 \pm 24.6	240 \pm 10.5	296 \pm 18.5
500	127 \pm 9.6	160 \pm 12.9	39 \pm 5.1	47 \pm 7.8	158 \pm 12.7	178 \pm 24.1	180 \pm 24.5	234 \pm 8.2
50	133 \pm 5.0	177 \pm 8.9	28 \pm 7.2	38 \pm 8.4	153 \pm 8.3	169 \pm 12.7	236 \pm 18	385 \pm 20.5
5	135 \pm 11.3	140 \pm 21.4	32 \pm 4.6	47 \pm 3.4	125 \pm 12.7	133 \pm 24.1	280 \pm 17.1	320 \pm 23.4
0.5	138 \pm 12.9	146 \pm 27.4	38 \pm 3.5	51 \pm 9.6	111 \pm 10.8	180 \pm 21.6	324 \pm 38.6	402 \pm 35.8
自发回变	40 \pm 5.0	180 \pm 21.6	69 \pm 7.6	71 \pm 3.8	180 \pm 7.6	186 \pm 10.8	315 \pm 7.2	360 \pm 12.4
阳性对照	440 \pm 13.2	510 \pm 9.8	179 \pm 12.5	230 \pm 14.1	560 \pm 21.8	621 \pm 25.6	1400 \pm 53.2	1600 \pm 48.6

第四部分 初步临床应用简况

在经过急性毒性实验和药效实验以后，经过半年多的临床应用，已直接观察病例 50 例，其中高血压、高血脂症、动脉硬化(无并发症)的有 40 例，年龄在 52~78 岁之间，口服褐藻多糖硫酸酯每次 100mg(胶囊型)每日三次，服药后，无不良反应，也没有胃肠道反应，无任何毒副作用，均有不同程度疗效，自感症状头痛、头晕明显减轻，食欲增加，自感有力，头脑清醒，记忆有所恢复。

例 1、孙 X X，干部，男 77 岁，患尿毒病，脑动脉硬化，左房粘液瘤，冠状动脉供血不足，长期住院治疗，难以自理，服用 FPS 一个多月，中风预报(一)血尿素氮由 11.4mmol/L，降为 6.8mmol/L，血胆固醇 5.5mmol/L 降至 4.8mmol/L，三酸甘油酯 1.35mmol/L 降至 0.75mmol/L，记忆

好，可自由活动，血糖已控制，肾功能接近正常。

例2、王XX，男，62岁，工人，头痛、头晕17年，Bp持续在160~180/110~120mmHg，心电图示动脉供血不足，服药后一个月，Bp由160/110mmHg降至140/100mmHg，血胆固醇7.32mmol/L降至4.8mmol/L，三酸甘油酯1.98mmol/L降至1.35mmol/L。

例3、张XX，女，62岁，干部，患高血压30年，近4年头晕加剧，不能外出活动，服多种药物无好转，Bp190/90mmHg，眼底示动脉硬化，诊为高血压动脉硬化，服FPS一个月，Bp由190/90mmHg降至130/90mmHg，血胆固醇6.44mmol/L降至5.36mmol/L，三酸甘油酯2.9mmol/L降至1.65mmol/L，无自觉不适，可参加社会活动，停药一切降压药。

例4、齐XX，女，54岁，脑动脉硬化，反复胸闷，憋气，头晕，恶心，服药后，血压由148/90mmHg降至100/90mmHg，血流速大脑中动脉由103cm/sec减为95cm/sec，右大脑中动脉39cm/sec提高为59cm/sec，血液中的尿素氮由7.7mmol/L降至4.07mmol/L，现可以正常活动。

例5、原XX，女，52岁，患高血压20年，血压高达190/120mmHg，不能自由活动，不敢睁眼，服药一个月，血压降为135/90mmHg，病情明显好转，还能从事轻的家务劳动。

例6、徐XX，男，68岁，干部，反复头晕、胸闷20年，92年发生“脑血栓”，病情加重，反应迟纯，肢体活动不灵，诊断为高血压动脉硬化，服药后，Bp180/130mmHg降至130/90mmHg，血胆固醇6.32mmol/L降至4.35mmol/L，三酸甘油酯由2.35mmol/L降至1.61mmol/L。

例7、庄XX，男，64岁，退休工人，反复头痛、头晕13年，食欲亢进2年，诊断为动脉硬化症糖尿病，不能参加工作，服药后，Bp135/95mmHg降至130/90mmHg，胆固醇4.35mmol/L降至3.85mmol/L，三酸甘油酯由1.98mmol/L降至1.5mmol/L，血糖7.9mmol/L降至6.69mmol/L，停药后，血压稳定，可从事浴室管理工作。

例8、张XX，男，17岁，学生，因反复浮肿半年，查尿蛋白带诊断为肾病综合症，保守常规治疗无好转，服药后，血胆固醇8.88mmol/L降至6.85mmol/L，三酸甘油酯1.74mmol/L降至1.47mmol/L，尿蛋白3g/L降为0.7g/L，自觉症状好，已复学。

另外，对治疗尿毒症也有明显的疗效，共观察尿毒症患者10例，年龄14~73岁之间，服药后，可延缓病情，有利于肾功能的恢复。

例9、綦XX，女，44岁，患慢性肾炎、尿毒症，持续恶心，呕吐，服药二个月后，肌酐由800umol/L降至200umol/L以下，可从事家务活动。

例10、王XX，男，27岁，患尿毒症，血肌酐1000umol/L以上，每周血透析3次，服药40天，化验血肌酐降为200umol/L，并可上半天班。

例11、焦XX，女，14岁，单纯性肾病(二型)，全身浮肿，血压高，肾功能损坏，服药二个月后，血压由160/80mmHg降至120/70mmHg，体重由140斤降为100斤，肌酐由600umol/L下降至200umol/L以下，纤维蛋白也由600mg/L降为200mg/L，出院后又继续服药二个月，肾功能已恢复正常，可参加适量活动。