[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/55
A61P 1/16

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94193320.2

[43] 授权公告日 2003 年 7 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 1115151C

[22] 申请日 1994.9.5 [21] 申请号 94193320.2
[30] 优先权
[32] 1993. 9. 8 [33] AU [31] PM1104
[86] 国际申请 PCT/AU94/00525 1994.9.5
[87] 国际公布 WO95/07080 英 1995.3.16
[85] 进入国家阶段日期 1996.3.8
[71] 专利权人 制药及治疗咨询顾问有限公司
地址 英国伦敦
[72] 发明人 A·J·麦克莱恩
[56] 参考文献
当代结构药物全集 1993－07－01 王泽民主编 北京科学技术出版社
审查员 姜 晖

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 唐伟杰

权利要求书 2 页 说明书 16 页 附图 8 页

[54] 发明名称 血管扩张剂和药用稀释剂或载体的混合物在制备用于治疗肝病的药物中用途

[57] 摘要

治疗肝病和类似病症的方法，该方法包括给予需要治疗的人或动物治疗有效的或预防效的选择性增加肝脏氧合血供给的血管扩张剂。

ISSN1008-4274

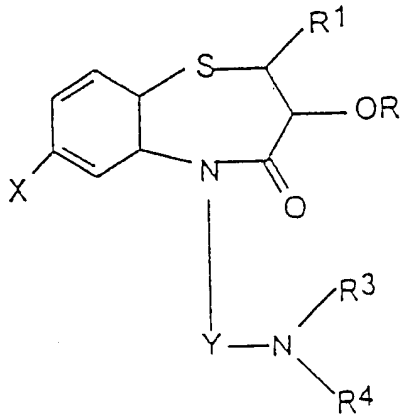
1. 血管扩张剂和适于给药的药用稀释剂或载体的混合物在制备用于治疗选自肝硬变，毒性和药物肝损伤，肝实质性疾病或肝炎的肝病的药物中用途，其特征在于：血管扩张剂以少于所需产生对心脏和外周循环产生明显作用的量存在，由此该血管扩张剂通过增加肝动脉流量选择性增加肝脏的血氧供给。

2. 权利要求 1 的用途，其中药用稀释剂或载体是适宜口服给药的形式。

3. 权利要求 1 的用途，其中血管扩张剂是钙阻断剂。

4. 权利要求 1 的用途，其中血管扩张剂选自苯并硫氮杂䓬衍生物，硝苯地平，非洛地平或维拉帕米。

5. 权利要求 4 的用途，其中血管扩张剂为下式化合物或其无毒酸加成盐：



其中 R^1 为由 1－3 个低级烷基，低级烷氧基或卤原子取代或未取代的苯基，R^2 为氢原子或低级链烷酰基，R^3 和 R^4 各为低级

烷基并可以相同或不同，X 为氢原子或卤原子并且 Y 为 2 或 3 个碳原子的亚烷基。

6. 权利要求 5 的用途，其中 R^1 为 4－低级烷氧基苯基，R^2 为低级链烷酰基，R^3 和 R^4 分别为低级烷基，X 为氢原子并且 Y 为 1,2－亚乙基。

7. 权利要求 6 的用途，其中 R^1 为 4－甲氧基苯基，R^2 为乙酰基，R^3 和 R^4 分别为甲基。

8. 权利要求 4 的用途，其中苯并硫氮杂䓬衍生物是 3－乙酰氧基－5－（2－（二甲氨基乙基）－2，3－二氢－2－（4－甲氧苯基）－1，5－苯并硫氮杂䓬－4－5H－酮或其非毒性酸加成盐。

9. 前述任一权利要求的用途，其中血管扩张剂以 30－100mg 存在。

10. 权利要求 8 的用途，其中所述化合物以 30－60mg 存在。

血管扩张剂和药用稀释剂或载体的混合物在制备用于治疗肝病的药物中用途

本发明涉及治疗肝病的方法。本发明也涉及适用于治疗肝病的组合物。

硫氮䓬酮(*DTZ*)是主要用来治疗心脏病组合物活性组分的通用名。具体称之为3—乙酰氧基—5—(2—(二甲氨基乙基)—2,3—二氢—2—(4—甲氧苯基)—1,5—苯并硫氮杂䓬—4)5*H*—酮。该化合物是心脏病治疗药 *Cardizem* 的活性组分。*Cardizem* 治疗局部缺血性心脏病，包括心绞痛和高血压是特别有效的。

硫氮䓬酮是澳大利亚专利426146中一大类苯并硫氮杂䓬衍生物中的一员。在说明书中，称该类化合物为具有特殊功效的抗抑郁药，安定药，冠状动脉血管舒张药。

硫氮䓬酮主要发挥钙通道拮抗剂(钙阻断剂，的作用；在人体中钙参与几个生物过程包括血管收缩和血管扩张。钙阻断剂干扰钙转运通过细胞膜，因此减小血管平滑肌的收缩并导致动脉扩张。钙阻断剂的发现构成心血管病治疗的一大进步。硫氮䓬酮对这一进步起到显著的推动作用。通常，用硫氮卓酮治疗心血管病期间，每天，给予需要治疗的病人180*mg*—360*mg* 剂量的药物。

肝脏是位于腹部右侧上方的巨大腺体。其窿起的上表面紧贴在右横隔的下表面上。肝脏具有双路血液供给，它们分别来自肝动脉(含氧的动脉血)和门静脉(携带从胃，小肠和大肠吸收的物质的不含氧的静脉血)。肝脏包含无数微小的肝小叶(*lobuli hepatis*)—

肝脏的功能单位。肝脏的多种功能包括贮藏或过滤血液，分泌胆汁，排泄胆红素和在身体其它部位产生的物质，以及各种代谢功能，包括将糖转换为其储存形式糖元。肝脏是生命中必需的，因此肝功能失调将使人体衰弱并威胁生命。

先前治疗肝病的方法包括使用许多药物。

例如，给予胆碱作为饮食治疗脂肪酸浸润和早期肝硬化的辅助治疗，蛋氨酸具有类似于胆碱的抗脂肪肝作用。它也用于辅助治疗不能摄取充足饮食的病人的肝病，尽管有证据表明，在严重肝损害的情况下，大剂量的蛋氨酸可能加重毒血症。*Litrison* 是蛋氨酸，胆碱，复合维生素 *B* 和维生素 *E* 的组合物。已用它来治疗肝实质退化性改变并维持肝脏的功能。*Neurogem* 是高效必需复合维生素 *B* 和维生素 *C* 的组合物，已用它作为补充或维持治疗最后，*Ripason* 是从健康的动物肝脏中得到的不含蛋白质的总提取物。已用它来治疗慢性肝炎，肝硬化，药物性肝损害和肝实质性疾病。

然而，在先前的治疗方法中，治疗肝病已来愈来愈困难 并且已证明所使用的药物中没有一种是特别有效的。尤其，这些试剂中没有一种可以逆转相应的缺氧，或氧不足，缺氧或氧不足表现为在慢性肝病病理和进展过程中起作用。因此，肝病仍然是威胁生命的疾病并且最终可能需要外科手术，甚至在某些情况下需要肝移植。

因此，本发明的目的是克服或至少减轻先前技术中所涉及的一种或多种困难或不足。

因此，本发明首要的方面是提供治疗肝病和类似病症的方法，该方法包括给予需要该治疗的人或动物体治疗或预防有效量的血

管扩张剂，它选择性地增加肝脏含氧血的供给。

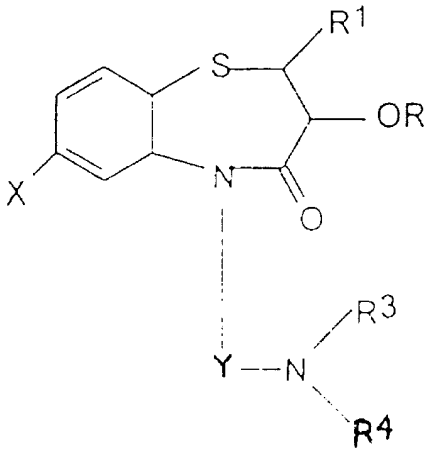
血管扩张剂可包括钙阻断剂，例如硫氮杂䓬衍生物，优选苯并硫氮杂䓬衍生物，硝苯地平，非洛地平或维拉帕米。也可以间接使用其它血管扩张剂。

该治疗方法可用于治疗各种肝病如肝硬化，毒性或药物性肝损害或肝实质性疾病和相关的疾病如肝炎包括慢性活动性肝炎。

该治疗方法指出可使用明显低于治疗心脏病或类似病症中通常给予的剂量。

然而我们不希望受理论的限制，已确信，已知作钙阻滞剂的血管扩张剂在治疗肝病中是有效的，因为它们能够选择性地增加肝脏中的氧含量。尤其，已确信，钙阻断剂在治疗肝病中是有效的，因为它们能够有效地扩张肝动脉。氧水平的增加可减轻肝病的进展，因此肝的性能通常随氧浓度的增加而增加。普通的肝病，如慢性肝炎或肝硬化共有的病理特征是肝中氧的浓度降低。

因此，本发明另一方面提供治疗肝病的方法，该方法包括给予需要该种治疗的人或动物体治疗或预防有效量的下式苯并硫氮杂䓬衍生物或其无毒酸加成盐：



其中 R^1 是由 1—3 个低级烷基，低级烷氧基或卤原子取代或未取代的苯基，R^2 是氢原子或低级链烷酰基，R^3 和 R^4 各为低级烷基并且可以相同或不同，X 是氢原子或卤原子并且 Y 为 2 或 3 个碳原子的亚烷基。

优选地，R^1 为 4—低级烷氧基苯基，R^2 为低级链烷酰基，R^3 和 R^4 各为低级烷基，X 为氢并且 Y 为 1,2—亚乙基。更优选地，R^1 为 4—甲氧苯基，R^2 为乙酰基并且 R^3 和 R^4 各为甲基。进一步更优选，苯并硫氮杂䓬衍生物是 3—乙酰氧基—5—(2—(二甲氨基乙基)—2,3—二氢—2—(4—甲氧苯基)—1,5—苯并硫氮杂䓬—4)5H—酮。

通过用在适宜溶剂(例如水，甲醇，乙醇等)中的有机或无机酸(例如，醋酸，草酸，丙二酸，酒石酸，苹果酸，枸橼酸，乳酸，葡糖酸，天冬氨酸，盐酸，氢溴酸，硫酸，硝酸，高氯酸等，处理，可以将苯并硫氮杂䓬衍生物转化为其酸加成盐。已经发现，使用这种苯并硫氮杂䓬衍生物有效地增加肝动脉血向肝脏流动。在治疗肝病中，以明显低于治疗心脏病时通常给予剂量的苯并硫氮杂䓬衍生物就可以是有效的。明显降低的平均剂量对心脏或外周循环将没有显著的作用。作为血管扩张剂的苯并硫氮杂䓬衍生物以30-100mg的量存在。

本发明的另一优选的方面是提供治疗肝病的方法，该方法包括给予需要该治疗的病人低剂量的(例如每天约 30—100mg，优选 30—60mg/天)硫氮卓酮或其无毒酸加成盐。到此为止，小鼠的

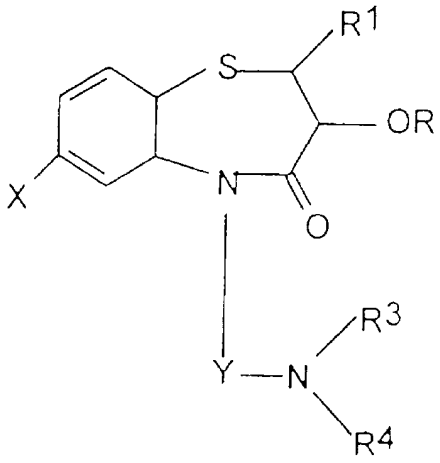
实验研究表明，有效剂量约1.0—2.0mg/kg/天。然而，通常人的剂量比动物包括啮齿动物(rodant)的剂量低。

本发明的另一方面提供适于治疗肝病和类似病症的药用组合物，该组合物包括治疗或预防有效量的，可选择性增加肝脏含氧血供给的血管扩张剂及其可药用稀释剂或载体。

血管扩张剂可包括钙阻断剂，例如，硫氮杂卓衍生物，优选苯并硫氮杂䓬，硝苯地平，非洛地平或维拉帕米。也可以间接使用其它血管扩张剂。

药用组合物可用于治疗多种肝病，如肝硬化，毒性或药物性肝损害或肝实质性疾病和相关的疾病如肝炎包括慢性活动性肝炎。

本发明 另一优选的方面是提供适于治疗肝病和类似病症的药用组合物，该组合物包括治疗或预防有效量的下式苯并硫氮杂䓬衍生物或其无毒酸加成盐和可药用稀释剂或载体：



其中 R^1 为由 1—3 个低级烷基，低级烷氧基或卤原子取代或未取代的苯基，R^2 为氢原子或低级链烷酰基，R^3 和 R^4 各为低级烷基并且可以是相同的或不同的，X 为氢原子或卤原子并且 Y 为 2 或 3 个碳原子的亚烷基。

优选地，R^1 为 4—低级烷氧基苯基，R^2 为低级链烷酸基，R^3 和 R^4 各为低级烷基，X 为氢并且 Y 为 1,2—亚乙基。更优选，R^1 为 4—甲氧基苯基，R^2 为乙酰基并且 R^3 和 R^4 各为甲基。进一步更优选，苯并硫氮杂䓬衍生物为 3—乙酰氧基—5—(2—二甲氨基乙基)—2,3—二氢—2—(4—甲氧基苯基)—1,5—苯并硫氮杂䓬—4)5H—酮。

本发明进一步优选的方面是提供适于治疗肝病和类似病症的药用组合物，该组合物包括约 30—60mg 的硫氮䓬酮或其无毒酸加成盐及其可药用稀释剂或载体。

可药用稀释剂或载体可以为任何适宜的类型。可药用稀释剂或载体可以为适于肠道，非肠道或透皮应用的药用有机或无机载体物质。

优选地，配制组合物以便适于病人用药。这种用药可以是任何适宜的方法，如口服，皮下，静脉内或经皮的。优选地，给药方式为口服途径，因为活性组分能够通过门静脉直接到达肝脏。

特别有利的是通过使用片剂，胶囊剂或液体形式如悬浮液、溶液、乳浊液或糖浆剂口服给药。当制成片剂时，可以使用常规的赋形剂(例如枸橼酸钠，乳糖，微晶纤维素，淀粉等)，润滑剂(例如无水硅酸，氢化(*hydrozed*)蓖麻油，硬脂酸镁，十二烷基硫酸钠，滑石粉等，和粘合剂(例如淀粉 *pasto*，葡萄糖，乳糖，阿拉伯胶，

明胶，山梨醇，三硅酸镁，滑石粉等）。

当以液体形式给药时，可使用常规的液体载体。在固体制剂状态下，每单位剂量形式的活性组分可约含整个组合物重量的5—95%，其余部分为常规药用载体。当以水溶液形式（即注射剂），使用治疗剂时，溶液可约含整个溶液重量的0.05—0.5%。

优选地，组合物可以为缓释型，例如适于每天给药一次。缓释组合物适于口服或透皮给药。例如，当将活性组分混合到适宜的聚合物中时，可以获得适宜的缓释制剂。每天一次给药的组合物能够提供给病人充足量的活性组分。

下面参考实施例，更进一步描述本发明。然而应该知道，下列描述只是说明性的并不以任何方式限制上述本发明的普遍性。

实施例1

〔目的〕：

为了测定当逐渐增硫氮卓酮的剂量时对麻醉狗肝动脉和肠系膜动脉血流的影响，进行试验性研究。

〔方法〕：

〔准备〕：

在试验研究中使用灵 猩。在手述前，所有狗、在动物房中饲养不到一周，并确认所有狗在临床上都是健康的。在到达手术示范室之前，让狗活动15分钟。到达试验 室后，剪去狗腹部、前肢和后腿部的毛，并静脉给予戊巴比妥钠（*Nembutal for Injection T*）诱导麻醉至起效。插管并连接呼吸机。用试验台供暖装置来保持体温。在整个手术过程中给予1升*Hartmann's*溶液的初始输注液，同时根据血气测定的需要给予碳酸氢盐。

打开腹腔，找出肝总动脉的胃十二脂肠分支并结扎。将电磁流量探针放在肝总动脉和肠系膜前动脉止。暴露出脾静脉分支，插入导管伸入门静脉中。通过使用 *purse string* 技术将导管也放到左肝静脉中。将一内导管放到肠系膜静脉中，与放到空肠腔中的另一导管靠得很近。然后关闭腹腔并将导管插入股动脉中。

用布单覆盖受试者，在试验步骤开始之前使狗的循环和体温保持稳定。

试验结束时，用戊巴比妥钠无痛苦处死狗。

〔试验方法〕：

输注茶 碱作为肝脏取出的标志。以 3.42*mg/min* 速度给予浓缩药团(经过 15 分钟)，然后以 11*mg/min* 的速度输注到肠系膜静脉中。稳定 90 分钟后，向空肠腔中给予首次剂量的硫氮卓酮(0.25*mg/kg*)。在给予下次剂量之前，让血液流动速度发生任何变化。当给予第二次剂量时，即在 20 分钟时，对血流的影响达到稳定状态。给予渐增的剂量，即 0.25，0.5，1.0，2.0，4.0*mg/kg*。在整个方法中，在 20，40，60，80，90，100，110，120，130，140，150，160，170，180 和 190 分钟时，从门静脉，肝后静脉和动脉血管取血样，0 时为输注茶碱的开始。

〔结果〕：

用 6 条狗进行研究，结果摘要如下表 1。

表 1

狗	准备	试验
狗 3/92	手术令人满意	血流无反应
狗 4/92	手术令人满意	血流对硫氮䓬酮有极好的反应

狗	1/93	手术令人满意	血流对硫氮䓬酮有反应
狗	2/93	手术令人满意	血流对硫氮䓬酮有极好的反应
狗	3/93	手术未成功	—
狗	4/93	手术还可以	血流对硫氮䓬酮有反应

〔统计观察〕：

在给予硫氮䓬酮之前 10—20 分钟时，得到肝和肠系膜动脉的平均血流。将此值作为基线血流，并且所有的测定都以此值作为基线。测定最大血流反应。结果摘要如下表 2*a* 和 *b* 且在图 1—5 中通过图解法表示。

表 2a

肝总动脉(CHA)

受试号	+%CHA 0.25mg/kg	+%CHA 0.5mg/kg	+%CHA 1.0mg/kg	+%CHA 2.0mg/kg	+%CHA 4.0mg/kg
4/92	112.4	121.7	123.2	134.0	119.6
1/93	99.9	86.0	71.2	73.2	140.7
2/93	151.5	178.7	201.3	227.6	156.0
4/93	104.7	110.1	112.8	112.8	93.5
平均值	117.1±11.7	124.1±19.7	127.1±27.2	136.9±32.8	127.5±13.6

表 2b

肠系膜前动脉(AMA)

受试号	+%AMA 0.25mg/kg	+%AMA 0.5mg/kg	+%AMA 1.0mg/kg	+%AMA 2.0mg/kg	+%AMA 4.0mg/kg
4/92	114.6	112.9	120.9	116.6	118.1
1/93	114.9	132.4	177.8	161.5	168.3
2/93	121.1	127.0	129.3	125.1	123.2
4/93	106.7	106.7	103.3	104.1	82.8
平均值	114.3±3.0	119.8±6.0	132.9±15.9	126.8±12.3	123.1±17.5

实施例 2

进行两组试验。两组都用巴比妥类麻醉的狗进行。

第一组，将硝酸甘油输注到门静脉(从肠引流到肝中)或股静脉(全身循环)。当将硝酸甘油输注到门静脉中时，通过肝动脉的血流(即肝血流和氧合作用的测定)增加。相比之下，当系统给予硝酸甘油时，肝血流减小。可以断定通过药物可同时增加肝血流和肝氧合作用，但这种作用不能通过全身性给予硝酸甘油来获得。

第二组，通过胃管将硫氮䓬酮给予到胃中—有效口服。通过肝动脉的血流水平增加近达 50%，并且在很小的剂量就产生这种作用。因此，通过口服小剂量的硫氮䓬酮便可以获得肝灌注液的增加而且这对患病的肝脏是有利的。

实施例 3

在用狗进行的早期研究已表明小剂量硫氮䓬酮增加肝血流后，用大鼠进行第三组试验。该研究的目的是通过给予四氯化碳(CCl_4)诱导肝病，然后来检验低剂量的硫氮䓬酮可改善肝脏功能状态的假设。

〔方法〕:

在该研 究中使用雄性 *Sprague Dawley* 大鼠，其中将大鼠按 *Proctor* 和 *Chatamra*(1982)方法诱导肝病 。首先通过将苯巴比妥钠加到饮用水中(浓度为 350*mg*/100*ml*)诱导肝酶。给所有的动物饮用苯巴比妥水 10 周;动物不能喝到其它的水。

随机诱导肝病的动物接受加到玉米油中的 CCl_4，并在用二氧化碳使之晕眩期间，通过不锈钢饲管口服给予。用苯巴比妥钠进行酶诱导开始后两周，每周一次剂量给予 $CCl_4$10 周。CCl_4 的开始剂

量为0.5ml，但按照在每次剂量后3天内使体重减小6—9%，到第7天时体重增加的计划来调节剂量。先前的研究已表明，经过10周的时间，这种给药方案将引起腹水，脾大减小血浆白蛋白，增加血浆丙氨酸氨基转移酶性肝脏疾病和严重肝病的组织学特征。

为了评估硫氮䓬酮的作用，将大鼠分成5组，每组8只。1组(正常)通过饮用水接受苯巴比妥但无CCl_4或硫氮䓬酮。2组(对照)接受CCl_4但无硫氮䓬酮。3,4和5组每天分别接受0.5，1.0和2.0mg/kg的加到饮用水中的硫氮䓬酮。

每次给予CCl_4后4天，每天称重动物并在几周后，即给予CCl_4+/—硫氮卓酮10周后或在正常动物相当的时间将动物无痛苦处死。尸体解剖时，记录肝和脾的重量，记录腹水的量和膜的状况，并采血样测定白蛋白，肝酶和血凝集因子。用方差分析来检验对于每个变量组之间的差别。

〔结果〕:

图6a，b,c显示体重的分布图，它显示给予DTZ期间大鼠平均体重分布和诱导正常鼠肝硬化的CCl_4给药量，DTZ为0和(6a)0.5(6b)1.0(6c)2.0mg/kg体重。1组(正常组)动物在研究期间体重从小于200g逐渐增加到约440g。2组(对照组)在每次给予CCl_4后，体重减小，并且不增加到与1组一样的体重，在研究结束时轻50—60g。

用0.5mg/kg/天的硫氮卓酮治疗(3组)表明预防CCl_4诱导体重减少的作用不明显。通过对照，发现在4组中(用1.0mg/kg/天的硫氮卓酮治疗)在每次给予CCl_4后，体重减少是暂时的。

然而，到研究结束时，体重与正常组(1组)无明显区别，但比

对照组动物(2组；$P<0.05$)体重明显增高。2.0mg/kg/天的作用(5组)比1.0mg/kg/天的作用小。

表3列出尸体解剖和生动化学变化。在1组(正常组)和4组(硫氮䓬酮，1.0mg/kg/天)中肝和脾显示是正常的，并且没有明显的腹水。相比之下，2组(对照组)显示出严重肝病的迹象。与正常组动物的水平值相比，对照组中血浆白蛋白和凝集因子减少且血浆丙氨酸氨基转移酶增加支持其宏观变化。硫氮䓬酮通过预防体重减小和脾大小增加表明，它可以明显预防肝病的发展，并且这种作用在1.0mg/kg/天剂量时最大。通过增加防止酶释放来支持那些基本的指征。然而，在2.0mg/kg/天剂量时防止酶释放的作用是轻微的。

然而，表3报道的结果略低估了硫氮䓬酮防止肝病的作用，因为试验记录意味着健康 的动物比显示肝病迹象的动物接受更多的CCl_4，其原因是小剂量的CCl_4不引起体重降低。图7中概述了这种作用。图7*a*和*b*分别绘制了*AST*和*ALT*酶释放与CCl_4总剂量的关系图。

〔讨论和结论〕：

大鼠的研究结果显示低剂量的硫氮䓬酮明显预防给予CCl_4的大鼠肝病的发展。尤其明显的是看到，就体重和脾的大小而言，(门静脉充血的指征)硫氮䓬酮在1.0mg/kg/天剂量时，而不是在0.5或2.0mg/kg/天剂量时显示最大作用。先前用狗进行的研究提出作用的机理可能是增加肝脏的血流并因此增加肝脏的氧合作用。现在应该将在动物身上观察到的这些效果在肝病患者身上进行检验。这些研究有力的地说明低剂量的硫氮䓬酮对人肝病的治疗是有效的。

最后，不脱离按本文所述的本发明的主题而进行各种其它修饰和/或改变是可以理解的。

表 3

尸体解剖和生物化学变化一览表

	1 组 (Normal)	2 组 (0 DTZ)	3 组 (O.5 mg/kg DTZ)	4 组 1 mg/kg DTZ)	5 组 (2 mg/kg DTZ)
肝重量 (g/kg 体重)	34.812 ± 1.353 (n=10)	38.695 ± 2. 646 (n=10)	38.613 ± 2.905 (n=5)	40.270 ±2.488 (n=9)	36.947 ± 2.115 (n=11)
脾重量 (g/kg 体重)	1.560 ± 0.139 (n=10)	3.547 ± 0.374 (n=10)	3.096 ± 0.388 (n=5)	2.629 ± 0.515 (n=9)	2.460 ± 0.230 (n=11)
白蛋白 (g/L)	28.44 ± 0.747 (n=9)	25.667 ± 1.080 (n=9)	29.000 ± 1.484 (n=5)	23.875 ± 1.302 (n=8)	26.727 ± 0.740 (n=11)
ALT (U/L)	51.780 ± 4.103 (n=9)	92.56 ± 15.48 (n=9)	140.60 ± 36.89 (n=5)	103.75 ± 23.15 (n=8)	86.55 ± 16.99 (n=11)
AST (U/L)	96.89 ± 9.82 (n=9)	190.22 ± 43.10 (n=9)	177.40 ± 42.10 (n=5)	178.88 ± 47.10 (n=8)	127.55 ± 21.54 (n=11)
PT - INR	0.880 ± 0.020 (n=5)	0 960 ± 0.067 (n=5)	0.900 ± 0.000 (n=3)	0.933 ± 0.042 (n=6)	0.920 ± 0.200 (n=5)
APTT (秒)	24.14 ± 4.39 (n=5)	25.18 ± 9.15 (n=5)	19.27 ± 1.77 (n=3)	18.87 ± 1.35 (n=6)	28.02 ± 5.07 (n=5)
腹水	(n=0)	(n=2)	(n=0)	(n=1)	(n=0)

ALT—CCl_4 总剂量下各大白鼠的丙氨酸氨基转移酶

AST—CCl_4 总剂量下各大白鼠的天门冬氨酸氨基转移酶

PT—凝血酶原时间—国际标准值的比

APTT—激活部分的促凝血酶原激酶时间

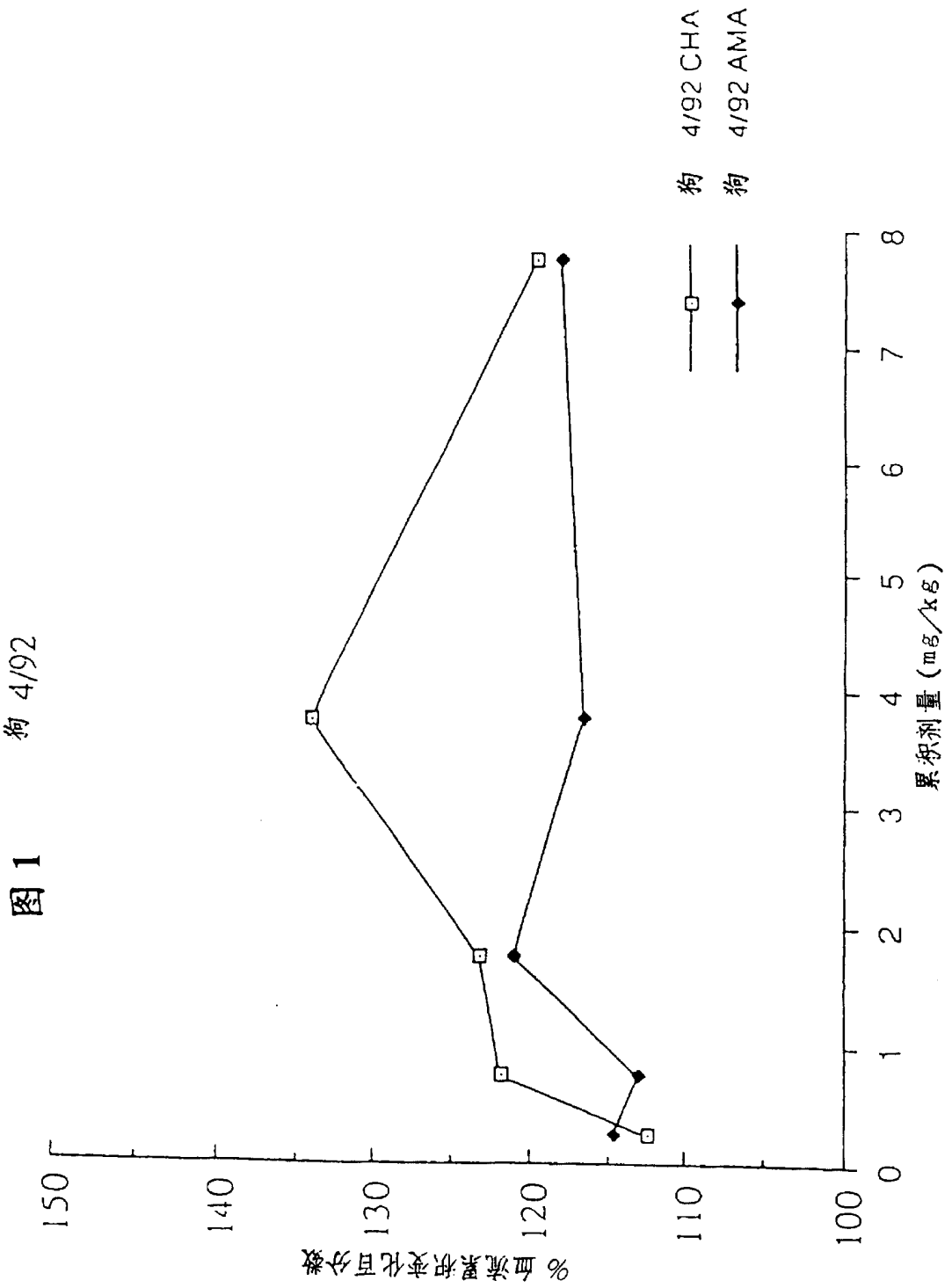

狗 4/92 CHA
狗 4/92 AMA
% 血流累积变化百分数
累积剂量（mg/kg）
150
140
130
120
110
100
0
1
2
3
4
5
6
7
8

图 1 狗 4/92

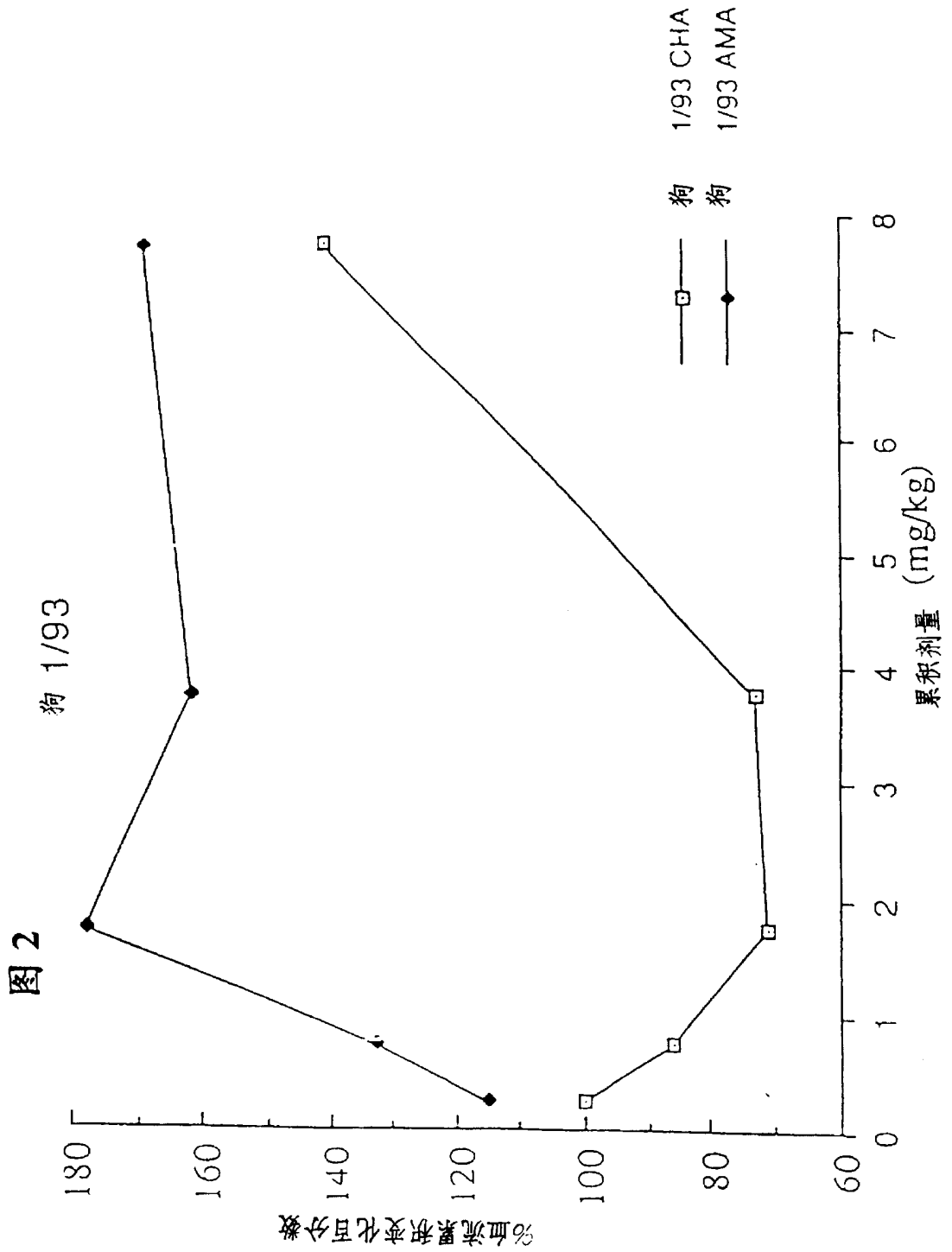

狗 1/93
1/93 CHA
1/93 AMA
狗
狗
%血流累积变化百分数
累积剂量 (mg/kg)
180
160
140
120
100
80
60
0
1
2
3
4
5
6
7
8

图 2

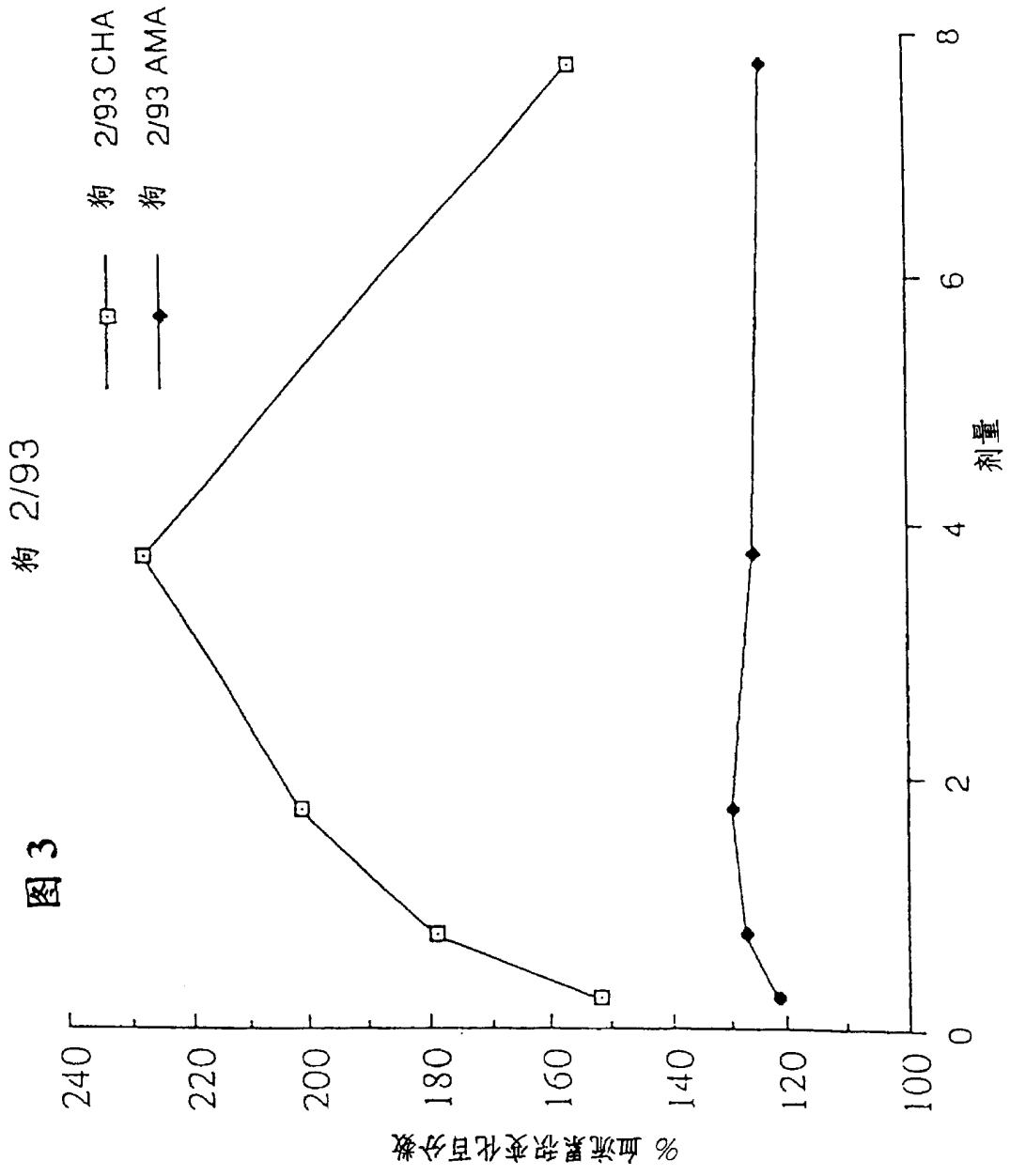

狗 2/93
狗 2/93 CHA
狗 2/93 AMA
% 血流聚积变化百分数
240
220
200
180
160
140
120
100
0
2
4
6
8
剂量

图 3

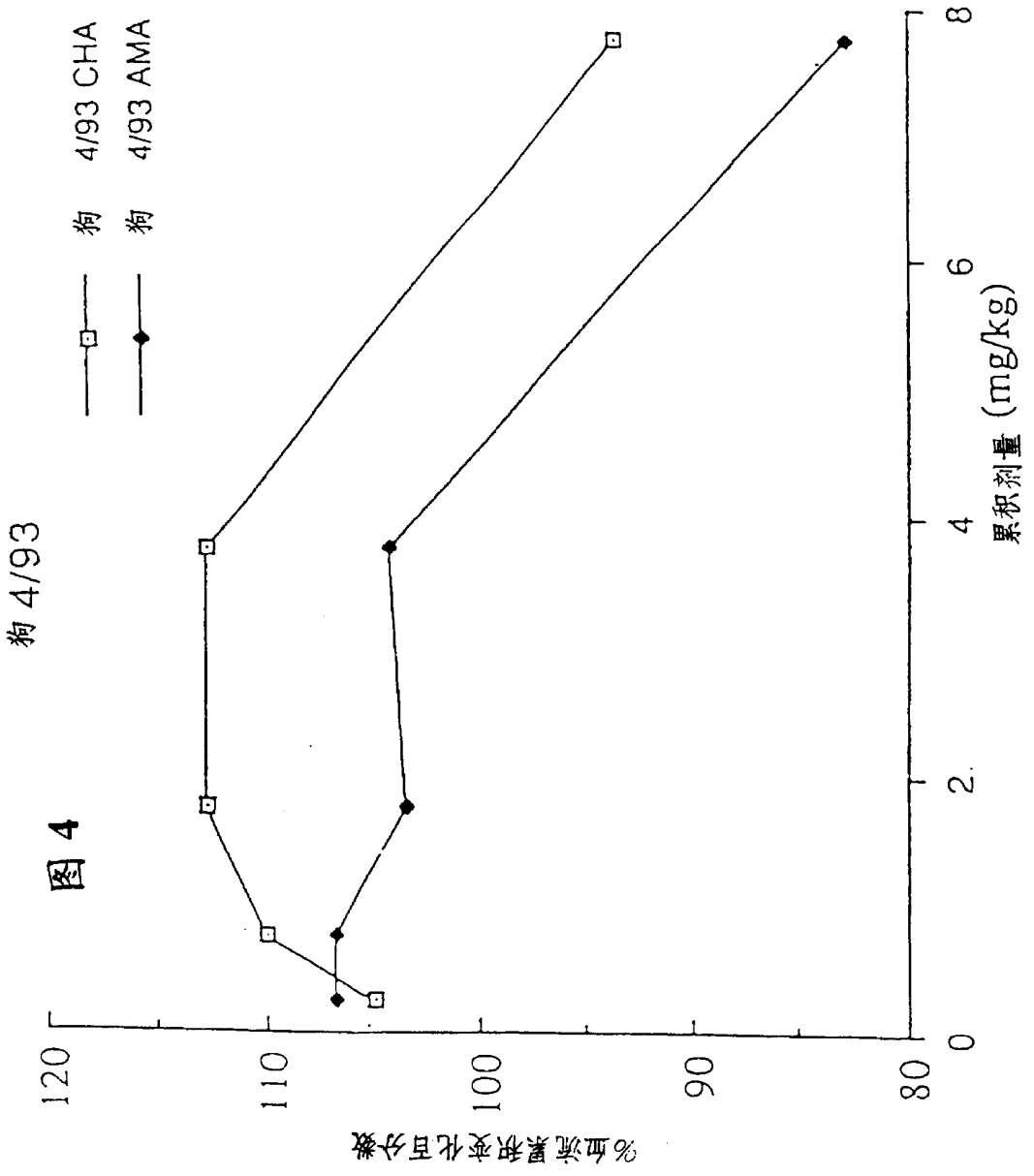

狗 4/93
狗 4/93 CHA
狗 4/93 AMA
% 血流累积变化百分数
120
110
100
90
80
0
2
4
6
8
累积剂量 (mg/kg)

图 4

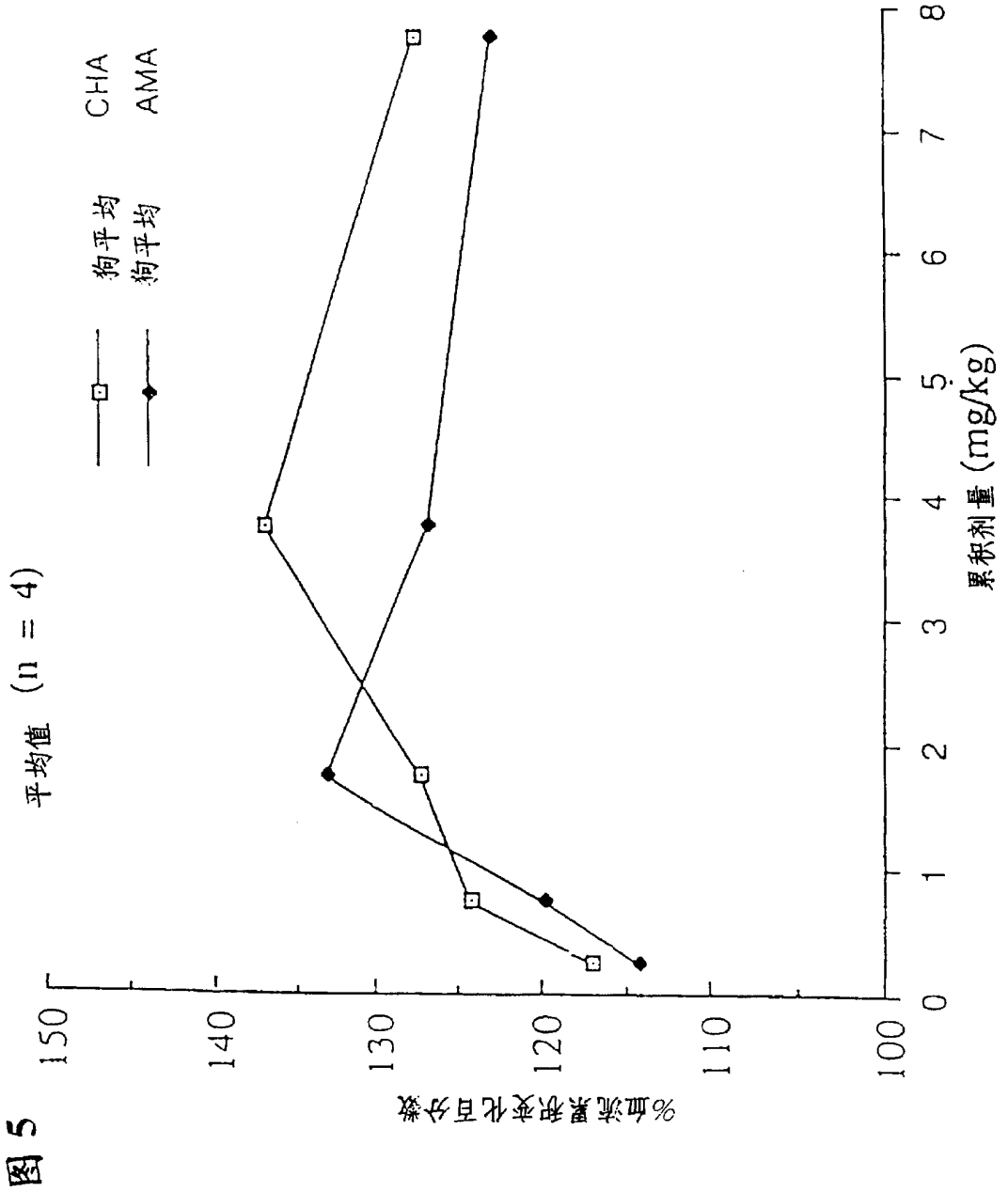

平均值 (n = 4)
狗平均 CHA
狗平均 AMA
%血流累积变化百分数
累积剂量 (mg/kg)
150
140
130
120
110
100
0
1
2
3
4
5
6
7
8

图 5

图 6

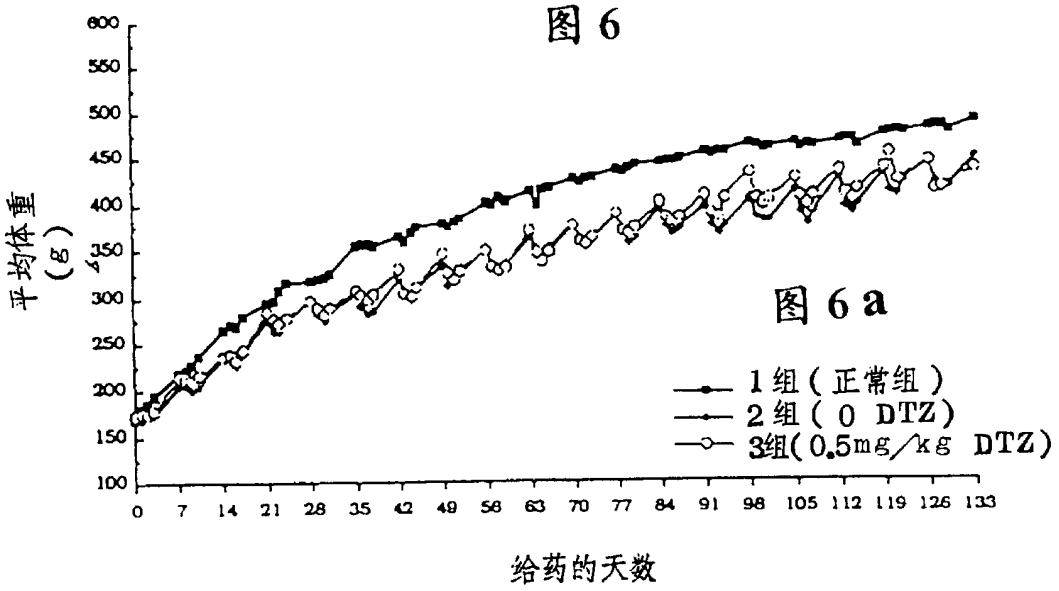


图 6a

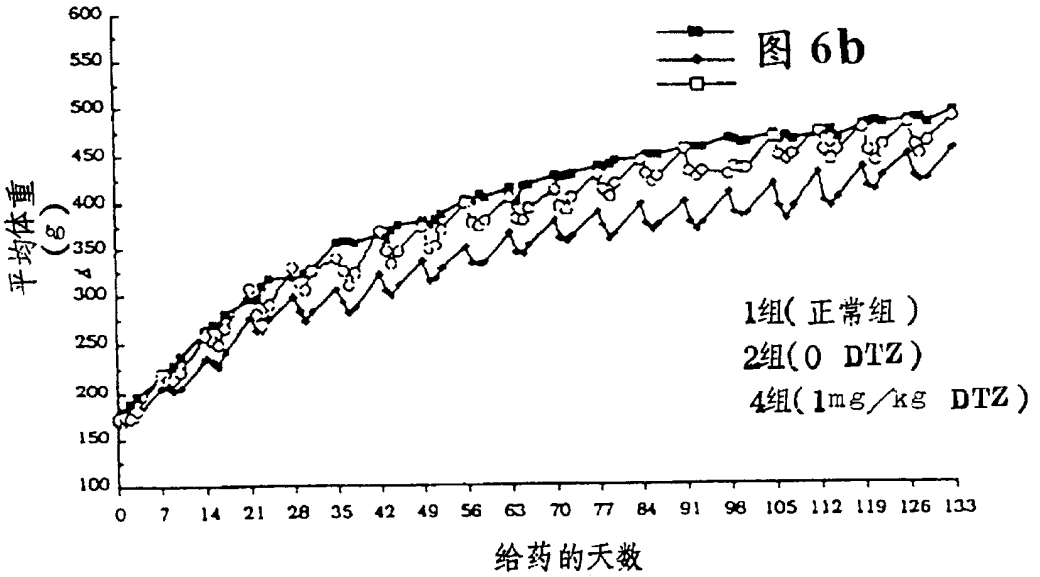


图 6b

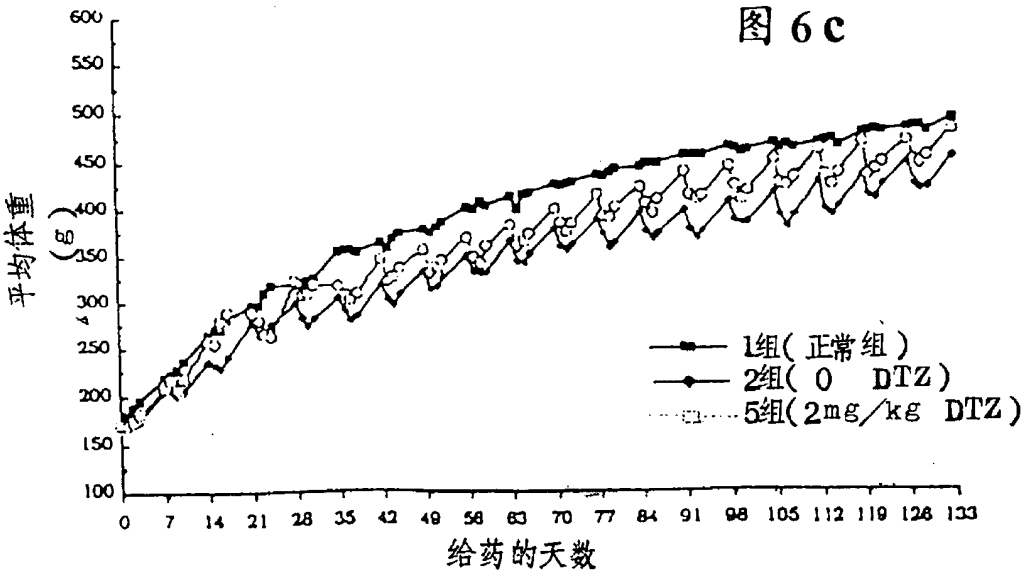
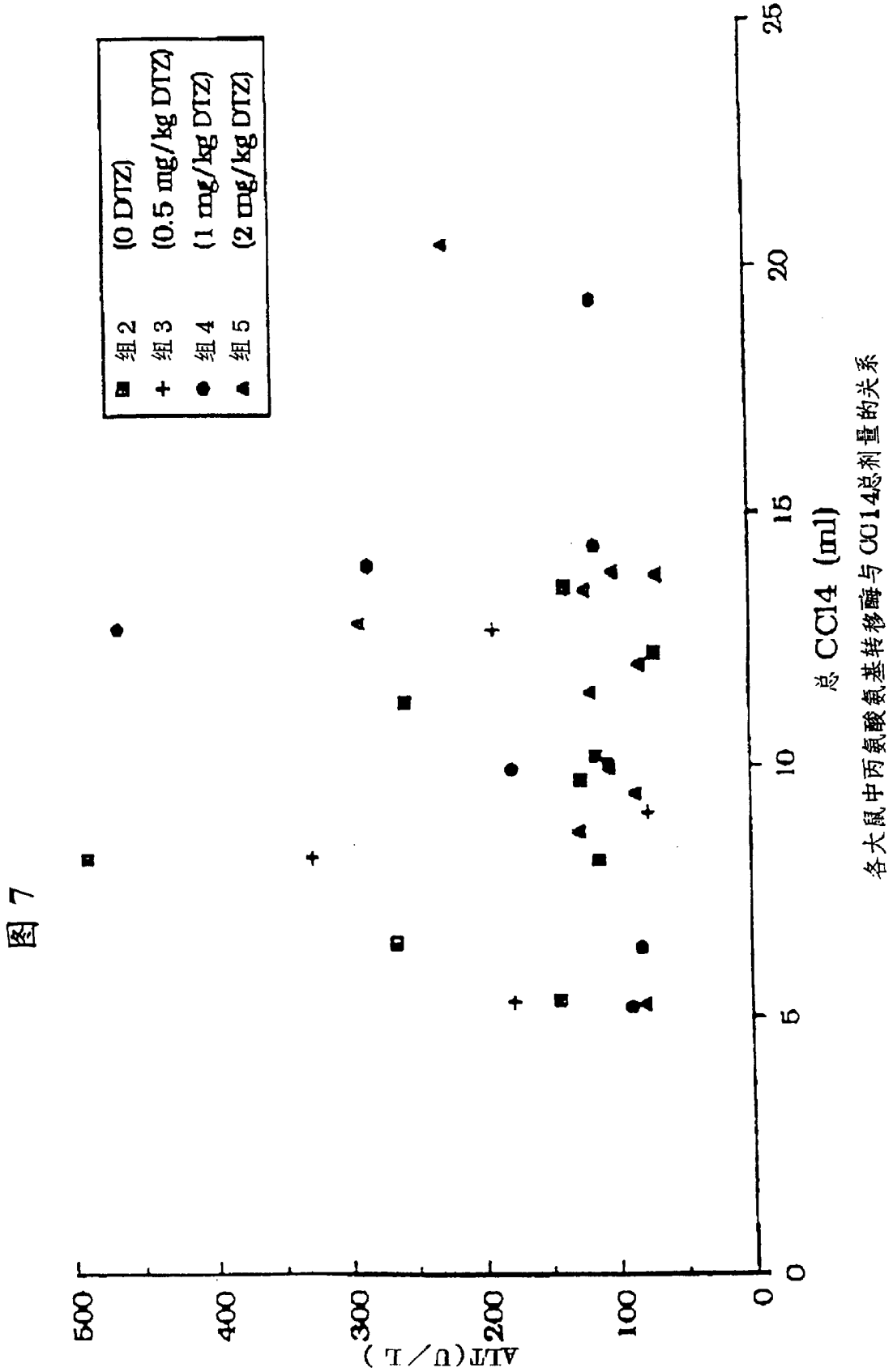


图 6c

图 7



各大鼠中丙氨酸氨基转移酶与 CCl4总剂量的关系

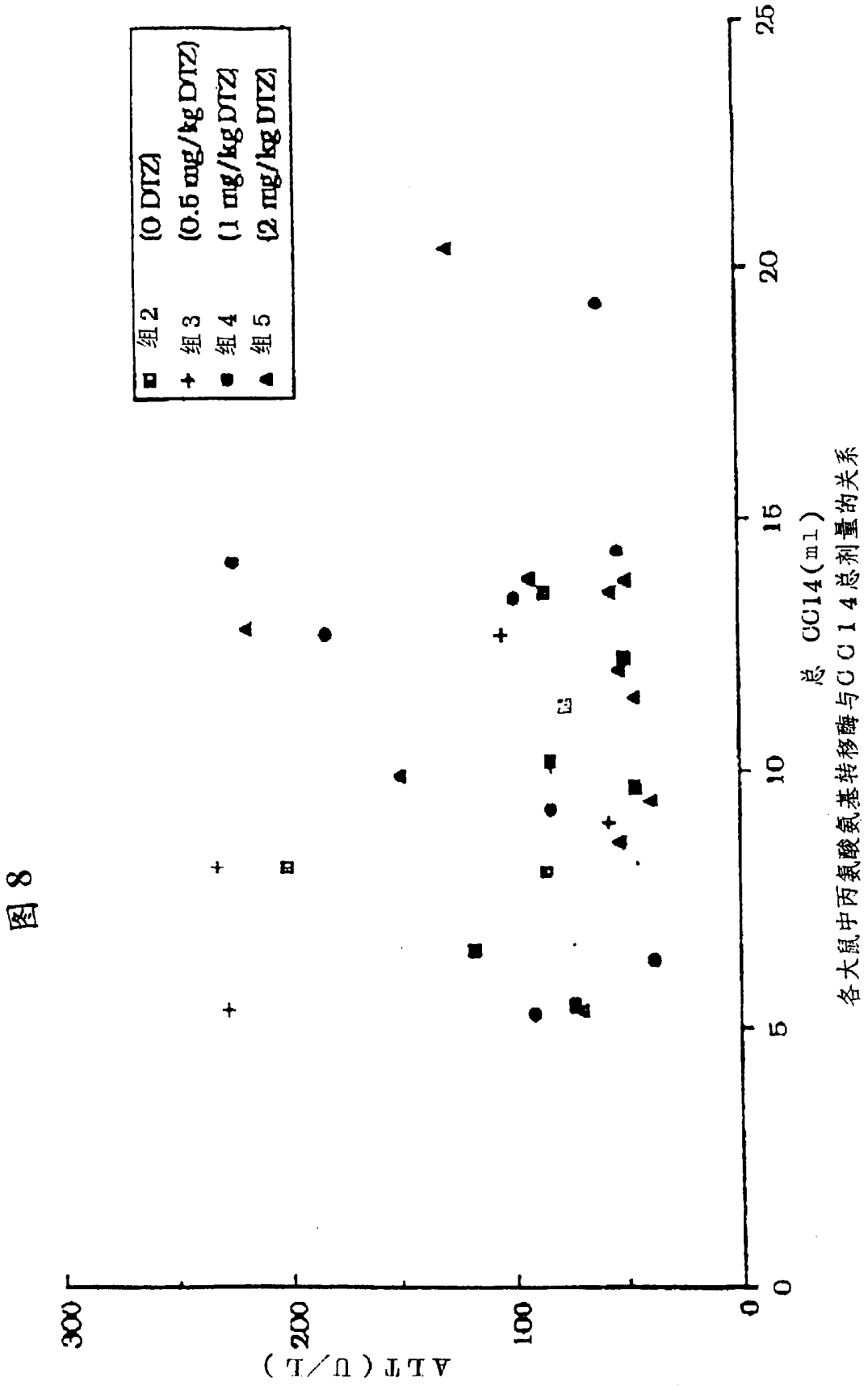


图 8

各大鼠中丙氨酸氨基转移酶与CCl4总剂量的关系