

肝复康片对大鼠的长期毒性研究

周娟妮¹ 赵诗云²

(1 江西中医学院附属医院 南昌 330006; 2 江西省中医药研究院 南昌 330046)

摘要:目的:观察肝复康片长期给药对大鼠产生的毒性反应,确定无毒反应剂量,为临床安全用药提供参考。方法:将大鼠分为对照组及肝复康片高、中、低[18.50、6.15、2.05 g(生药)/(kg·d)]3个剂量组,每组40只,雌雄各半,每天灌胃给药,共给药26周,并进行恢复期观察。结果:各给药组的血液学、生化学、脏器指数等指标与对照组比较无明显差异;病理学检查:对照组及各给药组均有少数动物肺组织切片出现异常,但与对照组相比,各给药组均未出现相关毒性病理改变。结论:在本试验条件下,大鼠口服肝复康片26周末见明显毒性反应的剂量为18.50 g(生药)/(kg·d),该剂量相当于临床用药剂量的74倍。

关键词:肝复康片;大鼠;长期毒性

中图分类号:R 965.3

文献标识码:B

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2011.03.059

肝复康片系根据部颁中药成方制剂第7册收载的肝复康丸经剂型改革(改变提取工艺及剂型)而成的中药片剂,功能收敛、益气、解毒、降谷丙转氨酶,用于急性肝炎、慢性肝炎、早期肝硬化和肝功能不良。为了评价其安全性,我们进行了肝复康片长期毒性研究,并观察了其毒性作用的可逆性,为临床安全用药和毒副反应监测提供参考。

1 实验材料

1.1 供试品 肝复康片,每片含生药量2g,批号:091001。

1.2 动物 健康6~7周龄SD大鼠160只,体重100~120g,雌雄各半,清洁级,由江西中医学院实验动物中心提供(合格证号:JZDWNO:2008-0049)。饲养环境为层流柜屏障系统,温度20~26℃,相对湿度40%~70%,噪音低于60分贝。每笼5只,雌雄分开饲养,每组8笼。定时定量添加饲料和饮水,每两天更换垫料一次。鼠全价颗粒饲料喂养,自由摄食。

1.3 仪器及试剂 BS-223S电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司),7170A全自动生化分析仪(日本日立),CD1400血球计数仪(美国),RM2235组织切片机(徕卡),CX-31生物显微镜(Olympus)。总蛋白测定试剂盒(批号:20080210)、白蛋白测定试剂盒(批号:20080209)均由四川迈克生物制品有限公司生产,碱性磷酸酶测定试剂盒(批号:20080201)、血糖测定试剂盒(批号:20080127)、肌酐测定试剂盒(批号:20080313)、尿素氮测定试剂盒(批号:20080317)均由北京中生生物工程高技术公司生产,丙氨酸氨基转移酶(批号:20080109)、天门冬氨酸氨基转移酶(批号:20080115)均由和光纯药工业株式会社生产,总胆红素测定试剂盒(批号:20080116)、甘油三酯测定试剂盒(批号:20080125)、总胆固醇测定试剂盒(批号:20080118)、肌酸磷酸激酶测定试剂盒(批号:20080121)均由上海荣盛生物技术公司提供。

2 实验方法

2.1 动物分组及给药^[1-2] 将动物按体重随机分为四组,40只/组,雌雄各半,设对照组及肝复康片高、中、低剂量组[18.50、6.15、2.05 g(生药)/(kg·d)],分别相当于临床拟用剂量的74.0、24.6、8.2倍。每日上午9:00~10:00给药,连续给药26周。

2.2 观察指标^[1-2] 观察大鼠的外观特征、行为活动、饮食和体重等,每周记录一次,即时记录异常症状和体征。于给药后13周、26周及停药后2周(恢复期),每组处理10只、20只和10只动物,雌雄各半,眶后静脉取血,进行血液学和血液生化检查,处死动物,剖取脏器组织称量湿重,计算脏器指数,并进行病理学检查。血液学指标包括:红细胞(RBC)计数、血红蛋白(HGB)、红细胞压积(HCT)、平均红细胞压积(MCV)、平均红细胞血红蛋白(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、白细胞计数(WBC)及其分类(LYN/N)、血小板计数(PLT)、网织红细胞(RC);血液生化学指标包括:丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、尿素氮(BUN),苦味酸动力学法测肌酐(Cr)、血糖(Glu)、总蛋白(TP)、白蛋白(Alb)、总胆红素(TBil)、肌酸磷酸激酶(CK)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、球蛋白(GLB)、凝血酶原时间(PT)、K⁺、Na⁺、Cl⁻;脏器指数包括:脑、肝、心、脾、肺、肾、肾上腺、胸腺、睾丸(或子宫)、附睾(或卵巢);病理检查包括:大脑、小脑、垂体、肝、心、脾、肺、肾、肾上腺、胸腺、睾丸(或子宫)、附睾(或卵巢)、胃、大肠、小肠、淋巴结、膀胱等。

3 实验结果

3.1 对动物的一般行为、外观体征等的影响 给药过程中,对照组及各给药组动物均发育正常,皮毛光滑,反应机敏,自主活动未见异常,饮食及排泄物亦正常,试验期间无动物死亡。

3.2 对体重、饲料消耗量、饮水消耗量的影响 给

药 13 周和 26 周及恢复期, 各组动物体重均持续增长, 各给药组与空白对照组比较无显著性差异, 饮水量、饲料消耗量亦无显著性差异。

3.3 对血液学指标的影响 给药 13 周和 26 周, 动物血液学检测未见明显异常改变, 各给药组与对照组比较, 血液学指标无显著性差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1 肝复康片对大鼠血液学指标的影响 ($\bar{X} \pm S$)

时间	组别	n	WBC($10^9/L$)	N(%)	L(%)	RBC($10^{12}/L$)	HGB(g/L)	HCT(L/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	MCHC(g/L)	PLT($10^9/L$)	RC(%)
给药 13 周	对照组	10	10.1± 1.79	25.4± 5.76	74.6± 5.76	7.46± 0.49	159± 6.4	0.42± 0.02	56.7± 1.72	21.3± 1.07	376± 18.6	827± 144.8	3.05± 0.78
	高剂组	10	10.7± 1.61	24.3± 7.66	75.7± 7.66	7.20± 0.49	156± 14.0	0.42± 0.03	57.9± 1.85	21.6± 0.93	373± 15.5	692± 173.6	3.33± 0.31
	中剂组	10	10.3± 2.56	23.1± 4.65	76.9± 4.65	7.30± 0.51	154± 10.7	0.42± 0.03	57.5± 2.73	21.1± 0.79	367± 20.7	703± 279.3	2.92± 0.40
给药 26 周	低剂组	10	10.0± 1.47	22.5± 6.06	77.5± 6.06	7.16± 0.49	152± 7.9	0.41± 0.03	57.5± 1.56	21.3± 0.94	370± 12.7	696± 227.7	3.34± 0.70
	对照组	20	9.9± 1.84	23.4± 4.09	76.6± 4.09	7.24± 0.50	156± 12.3	0.41± 0.03	57.2± 1.84	21.5± 1.03	377± 21.2	697± 216.2	3.11± 0.56
	高剂组	20	10.4± 2.33	23.1± 6.47	76.9± 6.47	7.27± 0.42	157± 9.0	0.42± 0.03	57.3± 1.96	21.6± 0.94	378± 15.0	728± 148.2	3.29± 0.57
恢复期	中剂组	20	10.1± 1.50	25.0± 7.36	75.0± 7.36	7.36± 0.56	157± 10.4	0.42± 0.03	57.2± 2.35	21.3± 0.88	373± 23.1	696± 239.5	3.04± 0.71
	低剂组	20	10.0± 1.59	23.0± 5.82	77.0± 5.82	7.25± 0.42	154± 9.1	0.42± 0.02	57.5± 1.93	21.3± 1.16	370± 20.8	806± 144.5	3.40± 0.60
	对照组	10	9.7± 2.06	26.1± 4.74	73.9± 4.74	7.35± 0.50	155± 12.1	0.42± 0.03	57.4± 2.36	21.1± 0.61	369± 22.3	799± 187.5	3.35± 0.59
	高剂组	10	10.5± 1.42	25.4± 7.22	74.6± 7.22	7.36± 0.58	159± 11.9	0.41± 0.03	56.3± 1.81	21.6± 1.23	384± 19.0	682± 217.0	3.13± 0.72
	中剂组	10	10.9± 2.31	21.2± 4.31	78.8± 4.31	7.19± 0.56	155± 13.4	0.42± 0.03	57.7± 1.80	21.5± 0.97	373± 22.7	711± 217.7	3.13± 0.47
	低剂组	10	9.3± 1.31	21.8± 6.99	78.2± 6.99	7.23± 0.45	153± 7.1	0.42± 0.02	57.7± 1.76	21.3± 0.83	369± 11.7	746± 184.9	3.33± 0.7

3.4 对血液生化学指标的影响 给药 13 周和 26 组与对照组比较, 血液生化学指标无显著性差异($P>0.05$)。见表 2、表 3。

表 2 肝复康片对大鼠血液生化学指标的影响 ($\bar{X} \pm S$)

时间	组别	n	TP(g/L)	Alb(g/L)	TBiL($\mu\text{mol/L}$)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	CREA(mmol/L)	BUN(mmol/L)
给药 13 周	对照组	10	71.7± 4.43	44.0± 3.10	1.1± 0.61	46.0± 9.08	137.1± 12.25	193.7± 58.70	23.0± 2.64	6.68± 1.126
	高剂组	10	71.8± 5.70	43.6± 2.11	1.2± 0.90	42.0± 5.50	142.7± 17.05	222.2± 64.30	22.3± 3.97	6.89± 1.054
	中剂组	10	69.9± 5.60	43.3± 2.90	0.8± 0.68	44.3± 7.99	144.9± 20.15	217.8± 74.17	22.5± 4.57	6.75± 0.801
给药 26 周	低剂组	10	72.7± 4.78	43.6± 1.95	0.8± 0.38	43.3± 6.77	150.1± 13.67	218.2± 76.30	22.7± 2.13	6.61± 0.862
	对照组	20	71.7± 6.14	43.8± 3.10	0.9± 0.44	45.9± 8.54	143.4± 19.99	216.0± 63.32	22.8± 4.65	6.77± 0.934
	高剂组	20	71.1± 5.64	43.1± 2.41	1.0± 0.61	41.5± 5.44	135.2± 18.41	223.1± 54.07	21.0± 3.69	6.74± 1.145
恢复期	中剂组	20	72.1± 6.10	43.5± 2.74	0.9± 0.41	44.2± 7.57	147.7± 21.87	236.4± 63.94	21.9± 3.09	6.36± 0.683
	低剂组	20	71.5± 4.56	43.6± 2.12	1.1± 0.51	43.4± 6.85	139.2± 19.66	216.6± 46.94	23.1± 4.87	6.45± 0.998
	对照组	10	70.5± 3.64	42.7± 1.55	1.1± 0.62	46.4± 7.29	141.5± 19.36	211.9± 68.49	23.2± 1.62	6.47± 0.718
	高剂组	10	70.9± 4.69	43.5± 2.32	1.2± 0.98	46.1± 7.74	142.0± 17.11	210.1± 66.12	23.2± 4.35	6.77± 0.761
	中剂组	10	74.2± 6.06	44.5± 2.35	0.9± 0.46	41.5± 7.53	149.5± 15.60	203.2± 72.17	21.4± 3.47	6.73± 1.296
	低剂组	10	70.4± 5.92	43.2± 2.45	0.7± 0.45	41.1± 6.16	141.0± 14.36	224.4± 67.78	22.8± 3.62	6.92± 0.929

表 3 肝复康片对大鼠血液生化学指标的影响 ($\bar{X} \pm S$)

时间	组别	n	GLU(mmol/L)	CK(U/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	PT(s)
给药 13 周	对照组	10	7.88± 0.932	724± 207.3	1.11± 0.413	1.91± 0.314	6.4± 0.52	144.8± 3.35	101.0± 1.19	16.5± 1.73
	高剂组	10	7.40± 0.948	753± 251.0	1.12± 0.365	2.16± 0.223	6.2± 0.42	143.4± 2.31	100.4± 1.89	16.7± 1.91
	中剂组	10	7.69± 0.612	723± 237.8	1.01± 0.522	1.99± 0.355	6.4± 0.64	143.0± 1.98	100.9± 2.02	16.4± 1.56
给药 26 周	低剂组	10	7.76± 0.905	658± 230.5	1.07± 0.411	1.93± 0.311	6.3± 0.67	143.7± 3.47	100.4± 1.56	17.1± 1.64
	对照组	20	7.74± 0.833	732± 259.8	1.07± 0.515	1.88± 0.272	6.4± 0.53	143.9± 3.35	101.4± 1.99	16.6± 1.81
	高剂组	20	7.87± 0.850	764± 187.6	1.12± 0.443	1.89± 0.391	6.3± 0.43	143.9± 3.31	101.1± 2.16	16.2± 1.89
恢复期	中剂组	20	8.16± 1.058	743± 249.8	1.08± 0.345	1.94± 0.340	6.3± 0.47	144.7± 3.43	100.4± 2.41	16.5± 1.75
	低剂组	20	8.02± 0.928	742± 192.1	1.03± 0.471	1.87± 0.348	6.4± 0.59	144.5± 2.44	101.6± 1.65	16.9± 1.55
	对照组	10	6.24± 0.711	704± 157.9	1.10± 0.425	1.92± 0.359	6.5± 0.69	144.4± 3.52	100.9± 1.78	16.6± 1.86
	高剂组	10	6.34± 0.643	712± 199.3	1.02± 0.509	2.11± 0.284	6.3± 0.44	143.2± 3.97	100.7± 1.99	16.4± 1.45
	中剂组	10	6.05± 0.885	679± 303.6	0.99± 0.359	2.05± 0.341	6.3± 0.47	144.7± 3.23	100.2± 2.62	16.5± 1.34
	低剂组	10	6.19± 1.167	771± 248.9	1.22± 0.392	1.90± 0.247	6.3± 0.60	142.2± 1.98	100.3± 1.86	15.9± 1.95

3.5 系统尸检及病理检查 系统尸检, 各组组织及器官均未见异常; 各给药组与对照组比较, 脏器指数无显著性差异($P>0.05$)。见表 4。光镜病理检查结果显示, 对照组及各给药组均有少数动物肺组织切片出现异常。肺切片可见局部肺气肿, 或肺泡隔增厚, 炎性细胞浸润。由于各组均散在出现相似肺组织炎性反应, 出现的数量也相近, 故没有毒理学意义。组织病理学检查, 给药结束及恢复期结束, 与对照组相比, 各给药组均未出现相关毒性病理改变。系统尸检及病理检查显示, 肉眼观察脏器未见明显异常, 脏器系数均在正常范围内, 高剂量组动物脏器组织学与对照组一致, 基本正常, 均未见有特异性组织病变及延迟性病变发生。

4 讨论

大鼠连续灌胃给药肝复康片 26 周, 各给药组大鼠的皮毛、活动、体重、饮食、排泄物及病理学检查均未出现异常改变; 且大鼠的血液学指标、血液生化学指标、脏器指数指标与对照组比较均未出现显著性差异($P>0.05$); 光镜病理检查结果显示, 对照组及各给药组均有少数动物肺组织切片出现异常, 推测可能与动物本身个体差异以及处理动物时的操作和给药过程有关, 与药物无明显相关性, 其余动物脏器组织学检查未见明显异常。在恢复 2 周后, 各组各项指标正常, 未见蓄积毒性产生, 未见与药物有关的不可逆毒性反应。实验结果表明, 在本试验条件下, 大鼠口服肝复康片 26 周未见明显毒性反应的剂量为 18.50 g(生药)/(kg·d), 该剂量相当于临床拟用剂量的 74 倍。

表 4 肝复康片对大鼠脏器指数影响的 (X±S) g/kg

时间	组别	对照组		高剂组		中剂组		低剂组	
		♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
给药 13 周	脑	6.92± 0.99	4.72± 0.87	7.17± 0.34	5.03± 0.40	7.26± 0.50	4.71± 0.49	7.49± 0.42	5.18± 0.15
	肝	31.12± 5.38	29.63± 2.87	30.63± 2.42	31.22± 1.59	31.87± 1.62	28.92± 3.19	32.70± 4.10	28.24± 2.70
	心	3.41± 0.20	3.40± 0.34	3.40± 0.24	3.51± 0.35	3.56± 0.47	3.37± 0.25	3.73± 0.23	3.22± 0.19
	胸腺	1.88± 0.59	0.90± 0.20	1.68± 0.31	1.17± 0.19	1.67± 0.27	1.22± 0.35	1.68± 0.32	1.20± 0.37
	肺	6.01± 0.66	5.28± 0.63	5.42± 0.69	5.54± 0.24	5.34± 0.77	4.66± 0.87	5.74± 0.52	5.39± 1.17
	肾	3.18± 0.38	3.14± 0.34	3.09± 0.40	3.22± 0.19	3.28± 0.38	3.24± 0.24	3.28± 0.39	3.27± 0.17
	脾	2.66± 0.17	2.04± 0.37	2.74± 0.52	2.05± 0.34	2.54± 0.39	1.78± 0.22	2.79± 0.62	2.00± 0.24
	睾丸 / 子宫	2.32± 0.67	3.95± 0.28	2.00± 0.56	3.66± 0.10	2.02± 0.28	3.51± 0.20	1.91± 0.39	3.71± 0.64
	附睾 / 卵巢	0.46± 0.07	1.40± 0.16	0.43± 0.08	1.54± 0.30	0.49± 0.11	1.31± 0.12	0.59± 0.19	1.45± 0.50
	肾上腺	0.13± 0.02	0.06± 0.01	0.14± 0.03	0.06± 0.01	0.14± 0.03	0.06± 0.01	0.16± 0.03	0.07± 0.01
	脑	7.39± 0.35	4.96± 0.77	7.06± 0.55	4.92± 0.40	7.19± 0.72	5.04± 0.60	7.11± 0.77	4.99± 0.37
	肝	32.47± 3.40	28.20± 2.84	31.09± 3.38	30.51± 2.13	30.02± 3.21	28.98± 2.69	32.09± 3.93	29.78± 2.63
给药 26 周	心	3.86± 0.68	3.33± 0.27	3.78± 0.40	3.45± 0.25	3.63± 0.41	3.36± 0.33	3.44± 0.23	3.32± 0.14
	胸腺	1.77± 0.39	0.98± 0.21	1.83± 0.34	0.95± 0.23	1.59± 0.37	1.10± 0.31	1.57± 0.32	1.12± 0.32
	肺	5.95± 0.65	5.44± 0.68	5.61± 0.57	5.47± 0.63	5.54± 0.67	5.29± 0.99	5.66± 0.68	5.25± 0.69
	肾	3.25± 0.35	3.34± 0.31	3.23± 0.50	3.33± 0.27	3.15± 0.33	3.29± 0.21	3.17± 0.29	3.25± 0.21
	脾	2.70± 0.77	2.14± 0.68	2.58± 0.35	1.93± 0.35	2.67± 0.78	1.96± 0.22	2.80± 0.67	2.14± 0.66
	睾丸 / 子宫	2.01± 0.31	3.86± 0.34	2.00± 0.67	3.62± 0.43	1.71± 0.63	3.72± 0.49	1.86± 0.50	3.57± 0.21
	附睾 / 卵巢	0.50± 0.07	1.45± 0.22	0.49± 0.18	1.43± 0.11	0.49± 0.18	1.43± 0.20	0.45± 0.09	1.47± 0.27
	肾上腺	0.16± 0.03	0.07± 0.02	0.14± 0.02	0.05± 0.01	0.14± 0.02	0.06± 0.01	0.14± 0.04	0.06± 0.01
	脑	6.80± 0.70	5.16± 0.47	7.10± 0.30	4.99± 0.32	7.18± 0.51	4.93± 0.35	7.34± 0.51	4.67± 0.96
	肝	32.02± 3.20	26.50± 1.95	31.37± 1.91	28.92± 2.14	32.42± 2.10	28.22± 2.90	33.31± 2.55	29.92± 3.27
	心	3.58± 0.24	3.22± 0.18	3.97± 0.56	3.34± 0.16	4.10± 0.63	3.34± 0.17	3.64± 0.22	3.47± 0.48
	胸腺	1.59± 0.39	1.14± 0.40	1.73± 0.44	0.97± 0.20	1.80± 0.47	1.09± 0.25	1.47± 0.13	1.24± 0.30
恢复期	肺	5.63± 0.32	5.40± 1.37	5.66± 0.45	5.78± 0.73	5.77± 0.70	4.92± 0.79	5.25± 0.80	5.15± 0.48
	肾	3.25± 0.23	3.19± 0.44	3.19± 0.31	3.21± 0.17	3.52± 0.35	3.42± 0.27	3.49± 0.31	3.26± 0.18
	脾	3.02± 0.98	2.03± 0.37	2.39± 0.51	2.33± 0.90	2.63± 0.33	1.86± 0.28	2.77± 1.06	1.95± 0.17
	睾丸 / 子宫	1.81± 0.28	3.69± 0.63	1.73± 0.37	3.68± 0.23	1.90± 0.52	3.36± 0.57	1.84± 0.37	3.86± 0.26
	附睾 / 卵巢	0.55± 0.22	1.26± 0.18	0.42± 0.06	1.32± 0.07	0.51± 0.03	1.35± 0.11	0.47± 0.12	1.40± 0.26
	肾上腺	0.14± 0.02	0.07± 0.01	0.16± 0.04	0.06± 0.01	0.14± 0.02	0.06± 0.02	0.14± 0.05	0.06± 0.01

参考文献

[M].1994.20

[1]陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,1993.119

(收稿日期: 2011-03-29)

[2] 中华人民共和国卫生部药政管理局. 中药新药研究指南·毒理学

(上接第 82 页)脏损伤等表现为弥漫性腹膜炎所掩盖者;(3)包膜下出血,出血量少,腹腔穿刺阴性者;(4)合并脑挫伤昏迷患者;(5)腹部以外合并伤表现突出者。

3.2 创伤性脾破裂的治疗 通过伤员血流动力学情况和影像评估脾破裂状况,选择简单有效的治疗方案是治疗外伤性脾破裂患者预后的关键^[4]。失血性休克是外伤性脾破裂的重要死亡原因,因此伤员入院后应在上肢、锁骨下静脉快速建立两条以上静脉通道快速输注平衡盐,必要时行颈内静脉、锁骨下静脉切开置管。同时定血型备血。对于经过抗休克治疗效果不佳的患者,要同时积极准备手术,边抗休克边手术。既往基层医院治疗创伤性脾破裂首选脾切除,但近年来随着对脾功能的认识,特别是婴幼儿对感染的抵抗力减弱甚至发生脾切除后凶险性感染。同时随着基层超声影像技术的进步,创伤性脾破裂的保脾治疗逐渐被基层外科医生接受^[5]。我院自 2008 年 7 月~2010 年 11 月收治的 27 例创伤性脾破裂经保守治疗 9 例,脾部分切除 3 例,脾部分切除加自体脾网膜移植 10 例,全脾切除 5 例,均痊愈出院。术后经随访无并发症出现。根据本组病例治疗体会如下:(1)并非所有的创伤性脾破裂都需要手术切除,对一些血流动力学稳定、休克

症状较轻、影像学证实脾破裂为 I~II 级、没有腹腔其他脏器合并伤者可在严密观察生命体征和腹部体征的前提下采取卧床休息、补液、止血和抗感染等保守治疗。(2)在创伤性脾破裂的手术治疗中应尽量采取脾修补术、部分切除术、脾动脉结扎等保脾术式,尽可能地保留脾功能。(3)在全脾切除时应常规行脾组织大网膜移植。(4)对血流动力学不稳定、影像学证实为 III~IV 级或伴有空腔器官损伤者应该尽早果断剖腹探查。

3.3 合并伤的处理 本组中 1 例死于合并脑挫伤,1 例因广泛后腹膜出血死于失血性休克。可见合并伤的处理极为重要,特别是致命性的颅脑损伤、张力性气胸等应优先积极处理。同时还应保持呼吸道通畅,并充分给氧治疗,必要时可行气管切开,以避免低氧血症而致死亡。

参考文献

[1]林江明.脾损伤 86 例诊治体会[J].临床外科杂志,2006,14(12):823-824
[2]裘法祖.外科学[M].北京:人民卫生出版社,1984.409-410
[3]陈小春,张桂英,余小舫.外伤性脾破裂的诊断与治疗[J].肝胆胰外科杂志,2004,16(3):200-201
[4]吴阶平,裘法祖.黄家驷外科学[M].第 4 版.北京:人民卫生出版社,1986.1 316-1 317
[5]夏穗生.我国脾脏外科的发展回顾[J].中国实用外科杂志,2004, 24 (12):705-707

(收稿日期: 2011-01-31)