

酒石酸銻鉀隣苯三酚(S.J.209)及其口服緩 介片对小白鼠日本血吸虫病的防治研究

严汉英 孙奋治 王殿翔

目前治疗日本血吸虫病的主要药物仍是酒石酸銻鉀，但靜脉注射安全度小，口服虽有一定疗效，而肠胃道副反应严重。为了提高疗效、降低毒性和口服的副反应，我們筛选了一系列酒石酸銻鉀衍生物与复合物，其中疗效較理想的为酒石酸銻鉀隣苯三酚($C_{10}H_{10}O_{10}KSB$)^[1](以下簡称S.J.209)。本文报导其毒性和对小白鼠日本血吸虫病的實驗防治結果。

S.J.209 与硬脂酸熔融后加入虫胶(或玉蜀黍朊)等輔料所制成的口服緩解片，当剂量达20—30毫克/公斤时对犬不引起肠胃道副反应，粪便中亦找不到完整片子^[2]。考慮緩解片在体内是否吸收良好，因而进行了疗效試驗。

实 驗

S.J.209 为白色結晶，不溶于水，微溶于稀酸(10—15%盐酸)，易溶于浓盐酸及稀苛性碱，分解点 250 °C。

S.J.209 口服緩解片每片含 S.J.209 100 毫克。

實驗前将药物研細，用西黃耆胶浆配成一定浓度的混悬液后灌胃。

(一)急性毒性測定：

18—22克雄性小白鼠100只，以10只为一组，于給药前6小时停食，五組灌S.J.209，另五組灌酒石酸銻鉀，給药一次，記录三天內小鼠死亡数，用簡化机率单位法^[3]求得S.J.209的LD₅₀为20.11毫克/20克，酒石酸銻鉀的LD₅₀为3.95毫克/20克。S.J.209的LD₅₀較酒石酸銻鉀大五倍。用同样方法所获得的S.J.209硬脂酸玉蜀黍朊緩解片的LD₅₀为59.84毫克/20克(相当于 S.J.209 29.92毫克/20克)。

(二)實驗治疗：

1. S.J.209疗效：用18—22克小白鼠腹部感染尾蚴20±2条，于感染后第29天用药治疗，

以急性LD₅₀的2.25倍作一个疗程的总剂量并与酒石酸锑钾进行等毒量疗效比较。空腹灌胃，每天一次，疗程分10天和15天两种。停药后第11天解剖，用撕碎法分别检查肝脏和肠系膜静脉的血吸虫。结果见表1。

表1 S.J.209与酒石酸锑钾的口服毒性和对小白鼠日本血吸虫病疗效比较

药 物	每次剂量 〔总剂量— 2.25LD ₅₀ 〕 毫克/20克	給 药 天 数	停 药 天 数	鼠 数	鼠 体 内 余 存 虫			
					治 死	解 剖	平均每鼠 余存虫数 ± 标准差	余 存 虫 数 与对照组比 较 (P值)
					天 数	数	土	与相应剂量 吐酒石比较 (P值)
S.J. 209	3	15	10	20	5	15	1.4±2.1	P<0.01
	4.5		10	20	5	15	1.1±1.2	P<0.01
酒石酸锑钾	0.6	15	10	20	3	17	6.5±2.7	P<0.01
	0.9	10	10	20	0	20	4.9±2.6	P<0.01
对照组					18	14.4±3.3		

相同疗程二者比较，S.J.209的疗效非常显著地优于酒石酸锑钾。

二种药物10天和15天疗程的余存虫数比较无显著差别（P>0.05）。

2. S.J.209口服缓解片疗效：方法同上。当缓解片剂量以S.J.209计为3毫克/20克/日给予小白鼠，结果虫数减少率达88%。（表2.）

表2 S.J.209口服缓介片对小白鼠日本血吸虫病的疗效

药 物	每 次 剂 量 毫克/20克	給 药 天 数	停 药 天 数	鼠 数	鼠 体 内 余 存 虫		
					平 均 每 鼠 余存虫数 ± 标准差	与对照组比较 (P值)	
S.J.209 口 服 缓 解 片 (以 S.J.209 粉计)	3	15	10	20	20	2.0±2.2	P<0.01
对照组						16.4±2.6	

(三) 实验预防:

18—22克小白鼠，每鼠腹部感染尾蚴20±1条。实验共分四组：第一组于感染前6小时开始给药；第二组于感染后第7天开始给药；第三组于感染后第14天开始给药；第四组于感染后第21天开始给药。剂量为3.5毫克/20克/日，每天一次，每组均给药7天；于感染后第49天解剖，结果见表3。S.J.209对血吸虫成虫的作用大于幼虫。

表3. S.J.209對小白鼠日本血吸虫病的預防作用

組 別	每次劑量 毫克/20克	開 始 紿 藥 日 期	給 藥 停 藥 天數 天數	鼠 数			鼠 体 內 余 存 虫	
				實驗	死 亡	解 剖	平均 每 鼠 余存虫數±標準差	與對照組比 較 (P值)
I	3.5	感染前6小時	7 42	10	2	8	7.6±4.8	P<0.05
II	3.5	感染後第7天	7 35	10	4	6	5.8±3.8	P<0.01
III	3.5	感染後第14天	7 28	10	1	9	0.8±0.9	P<0.01
IV	3.5	感染後第21天	7 21	10	5	5	0.6±0.9	P<0.01
對照組				15		15	14.3±2.7	

討 論

S.J.209為酒石酸銻鉀的衍生物，兩者口服毒性比較，小白鼠急性LD₅₀測定結果，S.J.209毒性比酒石酸銻鉀降低了5倍。對小白鼠日本血吸虫病口服等毒量情況下的療效比較，S.J.209每次劑量為3毫克/20克、15天疗程或4.5毫克/20克、10天疗程，結果平均每鼠蟲數分別為1.4條和1.1條；而酒石酸銻鉀0.6毫克/20克、15天疗程或0.9毫克/20克、10天疗程，結果平均每鼠蟲數分別為6.5條和4.9條。兩者差別非常顯著，說明S.J.209為一較好的口服銻劑。

這些優點的產生，從結構上來看是由於酒石酸銻鉀與磷苯三酚相結合後，改變了原來的理化性質；從而降低了毒性，提高了療效。研究其在體內的代謝特點，將對進一步改變結構，尋找更優良的口服銻劑是有理論意義的。

從預防試驗看來，S.J.209對日本血吸虫生長發育期的作用，隨著用藥時間推後作用增加，對成蟲的作用強大。但還需進一步確證。

S.J.209口服緩解片既消除了酒石酸銻鉀所產生的腸胃道副反應，且不影響吸收療效。本實驗S.J.209緩解片的劑量是等於S.J.209粉應用時的治療劑量，而從毒性試驗結果看來S.J.209緩解片的LD₅₀比S.J.209粉大1.5倍，因而如提高緩解片的治療劑量，療效還可能會提高。這種緩解方法使S.J.209發揮了更大作用，從臨床初步結果亦說明20毫克/公斤的S.J.209緩解片不會引起腸胃道反應，今后需加強療效的觀察。

總 結

(1)酒石酸銻鉀磷苯三酚對小白鼠的急性毒性比酒石酸銻鉀降低了5倍，其對小白鼠的LD₅₀為20.11毫克/20克。而等毒量對小白鼠日本血吸虫病療效比較，前者非常顯著地優於後者。

(2) S.J.209口服緩解片当剂量等于S.J.209粉剂的治疗量(3毫克/20克)时,对小白鼠日本血吸虫病仍产生非常显著的疗效,虫数减少率为88%。

(3) 剂量为3.5毫克/20克/日的S.J.209对小白鼠日本血吸虫病进行了預防試驗,結果对成虫的作用大于幼虫。

徐黻本先生对本文提出宝贵意见,陈德操同志参加技术工作,特此致謝。

参考文献

- [1] 张 頤等: 3类口服錦劑治疗小白鼠日本血吸虫病篩选報告 南京药学院学报, 第7期, 第33頁 (1962)
- [2] 王殿翔等: 酒石酸錦鉀隸苯三酚等緩解丸片剂的制备 及 其 对 家犬 肠胃道反 应 的研 究、南京药学院学报, 第7期 第55頁 (1962)
- [3] 顧汉頤: 生物检定講义。第54頁 科技卫生出版社, (1958)