

酒石酸锑钾磷苯三酚(S. J. 209)及其口服缓释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锑钾,但静脉注射安全度小,口服虽有一定疗效,而胃肠道副反应严重。为了提高疗效、降低毒性和口服的副反应,我们筛选了一系列酒石酸锑钾衍生物与复合物,其中疗效较理想的为酒石酸锑钾磷苯三酚($C_{10}H_{10}O_{10}K Sb$)^[1](以下简称S. J. 209)。本文报导其毒性和对小白鼠日本血吸虫病的实验防治结果。

S. J. 209 与硬脂酸熔融后加入虫胶(或玉蜀黍朮)等辅料所制成的口服缓释片,当剂量达20—30毫克/公斤时对犬不引起胃肠道副反应,粪便中亦找不到完整片子^[2]。考虑缓释片在体内是否吸收良好,因而进行了疗效试验。

实 验

S. J. 209 为白色结晶,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℃。

S. J. 209 口服缓释片每片含 S. J. 209 100 毫克。

实验前将药物研细,用西黄耆胶浆配成一定浓度的混悬液后灌胃。

(一)急性毒性测定:

18—22克雄性小白鼠100只,以10只为一组,于给药前6小时停食,五组灌S. J. 209,另五组灌酒石酸锑钾,给药一次,记录三天内小鼠死亡数,用简化机率单位法^[3]求得S. J. 209的LD₅₀为20.11毫克/20克,酒石酸锑钾的LD₅₀为3.95毫克/20克。S. J. 209的LD₅₀较酒石酸锑钾大五倍。用同样方法所获得的S. J. 209硬脂酸玉蜀黍朮缓释片的LD₅₀为59.84毫克/20克(相当于S. J. 209 29.92毫克/20克)。

(二)实验治疗:

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天用药物治疗,

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天二种。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	给 药 天 数	停 药 天 数	鼠 数		鼠 体 内 余 存 虫			
				治 疗	死 解	平 均 每 鼠 余存虫数 ±标准差	余 存 虫 数		
							与对照組比 較 (P值)	与相应剂量 吐酒石比較 (P值)	长短疗程 間 比 較 (P值)
S.J. 209	3	15	10	20	5 15	1.4±2.1	P<0.01	P<0.01	P>0.05
	4.5	10	10	20	5 15	1.1±1.2	P<0.01	P<0.01	
酒石酸锑钾	0.6	15	10	20	3 17	6.5±2.7	P<0.01		P>0.05
	0.9	10	10	20	0 20	4.9±2.6	P<0.01		
对 照 組						1814.4±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口服缓释片疗效：方法同上。当缓释片剂量以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口服缓释片对小白鼠日本血吸虫病的疗效

药 物	每 次 剂 量 毫克/20克	给药 天数	停药 天数	鼠 数		鼠 体 内 余 存 虫	
				治 疗	解 剖	平 均 每 鼠 余存虫数±标准差	与对照組比較 (P值)
S.J.209 口 服 缓 释 片	3 (以 S.J.209份计)	15	10	20	20	2.0±2.2	P<0.01
对 照 組						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對小白鼠日本血吸蟲病的預防作用

組 別	每次劑量 毫克/20克	開 始 給 藥 日 期	給藥停藥		鼠 數			鼠 體 內 余 存 蟲	
			天數	天數	實驗	死亡	解剖	平 均 每 鼠 余存蟲數±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。對小白鼠日本血吸蟲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天療程或4.5毫克/20克、10天療程，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天療程或0.9毫克/20 克、10天療程，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 對日本血吸蟲生長發育期的作用，隨著用藥時間推後作用增加，對成蟲的作用強大。但還需進一步確証。

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，且不影响吸收療效。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，今後需加強療效的觀察。

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蟲病療效比較，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 攷 文 献

- [1] 张 頌等: 3类口服錦剂治疗小白鼠日本血吸虫病篩选报告 南京药学院学报, 第7期, 第33頁 (1962)
- [2] 王殿翔等: 酒石酸錦鉀磷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: 生物检定讲义。第54頁 科技卫生出版社, (1958)