科学界动态

防治血吸虫病藥物研究情况簡报

中国科学院藥物研究所

藥物化学部分

血吸虫病在世界大片土地上已流行很久。血吸虫有好几种，其中主要的有流行在非洲和中南美洲的曼氏及埃及血吸虫，以及流行在亚洲东南部的日本血吸虫。欧美各國对曼氏血吸虫病曾有广泛的研究，許多經過試驗的藥物中以銻的有机化合物療效較好。这些化合物大多是羧基酸、酚或硫醇的銻衍生物，其中最著名的藥物有酒石酸銻鉀（鈉）（I）及福銻（Fouadin）（II）。此外，非金屬化合物報導有效的有硫蕙酮（Thioxanthone）及二氨基二苯氧烷（p,p'-Diaminodiphenoxyalkanes）兩種类型。

在我國臨床治療与實驗治療上曾試用过若干种不同的藥物，發現以酒石酸銻鉀（吐酒石）（I）療效最好，因此現在臨床都用这个藥物，并已治療过数十万病人。这个藥物虽有一定的療效，但有很多缺点：（1）毒性大，有許多副作用；（2）療效不够高，一部分病人以后会复發；（3）必須用靜脉注射，在農村推行不便。

我國在党和政府領導下已組織了全國性的防治血吸虫病科学研究委员会，組織許多專家，从各方面开展防治血吸虫病的研究工作。我所在該委员会領導下也進行了部分研究工作。我們在这方面的研究工作主要是圍繞尋找別的更合理的藥物，以代替酒石酸銻鉀。大体可分为：（1）新藥的尋找，（2）吐酒石解毒藥物的研究，（3）吐酒石作用机理的研究等三方面。茲分藥物化学与藥理学兩部分叙述。

銻制剂往往或多或少对血吸虫病具有療效，但对人体的毒性常嫌太大，改良銻制剂的最大关键在于怎样减小它的毒性。2,3-二巯基丙醇（BAL）（III）抗砷（如路易士毒气）的机理是由于它与砷生成安定的环狀硫醇鹽（IV），它也能减低含砷藥物在体内的毒性，它的环狀銻硫醇鹽（V）已經用于动物試驗。我們改变了（V）的構造而合成了下列两个系列新藥物。

首先，甲醇基变为帶有各种不同取代基团的苯基醚（VI），这些取代基团的極性不同，小白鼠体内的实验治療結果：除了（VIa）外，这系列的化合物都具有療效，其中（VI d）的口服療效在LD₁₀剂量时較口服酒石酸銻鉀为好，其余的与酒石酸銻鉀相仿。

其次，改变分子上的功能团，把（V）上的CH₂OH变为COOH（VII），并合成了它的同系物（VIII），这两个化合物都是从相应的巯基羧酸与銻化合物作用制成的。在我們工作开始后，Friedheim曾报告“TWSb”的療效，可是当时他并没有說明它的合成方法，新近虽有專利發表，但言詞不詳，因此我們又研究改变二巯基丁二酸与銻化合物反应的条件，又獲得了（IX）及（X），后者与“TWSb”只有中和程度上的差別。以上这些化合物都是从巯基在两个鄰近的碳原子上的化合物衍生出來的。当2,5-二巯基己二酸与銻化合物作用时，獲得了（XI）。

(IX) (構造式尚未最后确定)

在这些巯基羧酸的实验治疗中, 化合物 (VII) 给感染有日本血吸虫病的小白鼠口服时, 疗效较酒石酸锑钾为好; 化合物 (XI) 腹腔注射时疗效也较酒石酸锑钾为好; (VIII) 及 (IX) 则与酒石酸锑钾相仿。

以上叙述的锑化合物中锑的原子价是三。五

价锑制剂的毒性常较三价的为低, 但疗效也往往较低。Killough 曾报导对磺胺基苯锑酸 (XIIa) 对曼氏血吸虫病有效。因此我们也试用了若干锑酸, 现对位上含有磺胺、磺胺胍和磺胺硫氮茂等取代基团的锑酸 (XIIa,b,c) 对小白鼠具有显著的毒性, 因此它们的化学治疗指数不能超过酒石

酸銻鉀。後來我們制备了一種新銻酸 (XIId)，在腹腔注射的實驗中它的療效超過了酒石酸銻鉀。

因為銻的衍生物一般毒性較大，銻以外的金屬有機化合物治療血吸蟲病的可能性也曾發掘。若干汞的有機化合物曾經合成，但實驗治療結果指出毒性太大。新近在荷蘭曾報道某種類型金屬錫有機化合物對霉菌具有劇毒，但對溫血動物的毒性卻很低。因此我們將若干著名的銻制劑制成相應的錫衍生物，例如 (XIII)、(XIV) 及 (XV) 是酒石酸銻鉀 (I)、福銻 (II) 及沒食子酸正丁酯的錫替代產品。其中 (XIII) 經實驗治療有若干療效，但遠不及酒石酸銻鉀。

藥理部分

(一) 新藥的療效比較：已試過口服藥物 8 種，注射藥物 12 種。其中口服的 (VII)、(VIId)，腹腔注射的 (XI)、(VIId) 等 4 藥，療效較吐酒石為佳，深入研究正在進行中。

試驗前先將小白鼠用腹部蓋玻片法感染血吸蟲病，每鼠接種 40 條尾蚴，至第 36 天開始治療。治療時採用 LD_{10} 及 LD_{50} 兩種劑量，在這兩個毒性水平上，與同時進行的吐酒石組作療效比較。病鼠經 (VII)、(VIId) 的 LD_{10} 劑量治療後，平均每鼠余存蟲數分別減少至 2.3 及 6.6 條，而同時進行的吐酒石 LD_{10} 組則為 8.2 及 10.5 條，相差都是“顯著”。經 (XI) 的 LD_{10} 劑量，(VIId) 的 LD_{50} 劑量治療後，平均每鼠余存蟲數各為 3.7 及 4.6 條，與同時進行的吐酒石 LD_{10} 及 LD_{50} 組 10.5 及 11.1 條蟲比較，相差“非常顯著”。

(二) 吐酒石解毒藥物的研究：曾試過普魯卡因、苯乙酸钠、二巯基己二酸钠、巰基丁二酸钠、BAL、BAL-glucoside、硫代硫酸钠、魯米那及溴化钠 9 藥，結果發現前 6 藥都能減低吐

酒石對小白鼠的毒死率。

普魯卡因、苯乙酸钠、二巯基己二酸钠及巰基丁二酸钠的解毒劑量並不減低吐酒石的療效，並且普魯卡因還能提高吐酒石的療效。如以普魯卡因 70 毫克/千克/天與吐酒石 35 毫克/千克/天混合合作腹腔注射，治療病鼠 2 周停藥 2 周後，平均每鼠余存蟲數為 5.3 條，而單獨注射吐酒石時則為 9.1 條，相差“顯著”。家兔試驗也証實普魯卡因能提高吐酒石的療效。普魯卡因與吐酒石的結合療法，現已由其他單位進行臨床試驗。

(三) 吐酒石的代謝：發現注射過吐酒石的狗甲狀腺的含銻量較肝的含銻量為高。如以 2 毫克/千克/天劑量靜脈注射 2 周後，甲狀腺每克 (濕重) 的含銻量為 130 微克，而肝僅為 30 微克；停藥一周後，肝含銻量降為 10 微克/克，而甲狀腺含銻量卻增高到 180 微克/克。母兔經吐酒石注射後，胎兔肝中也有少量銻，說明了銻可以通過家兔胎盤。

生物組織銻含量的測定，目前大都採用 Maren 氏比色法。但該法靈敏度不夠高，鐵離子的干擾很大。我們比較了 7 種染料和 3 種溶劑，從中選擇了蒽香紅及醋酸戊酯，並經過一系列試驗，改進成一個新的微量銻測定法。

(四) 吐酒石對神經系統的影響：為了更全面地了解吐酒石的藥理作用及其毒性，“吐酒石對非條件反射及條件反射的影響”的研究題目，經去年第四季度的積極準備，已於今年開始進行。

三年來，我們雖曾進行了一些有關防治血吸蟲病的研究工作，但自從黨中央提出七年消滅血吸蟲病的號召後，我們的工作還遠遠不能滿足目前形勢的要求。現在全所同志正在急起直追，希望在消滅血吸蟲病的大進軍中，能夠貢獻更多的力量。