

研究简报与经验交流

二磺酸儿茶酚及其钠盐对 酒石酸锑钾毒性及疗效的影响

王根法 席裕瑞

(中国医学科学院寄生虫病研究所)

酒石酸锑钾是治疗血吸虫病的主要药物,因其安全度小^[1],在应用方面受到了一定的限制,进行减低其毒性的研究有着实际的意义。

几年来,国内曾研究了几百种锑剂解毒药物^[2],其中作用较好的有阿託品^[3,4]、抗甲状腺药物^[5,6]及二巯基丁二酸钠^[7],然而在实际应用中有其局限性,尚不能作为酒石酸锑钾毒性的理想对抗药。因此血吸虫病研究委员会在总结我国十年来锑剂毒性和解毒时曾指出需要继续寻找理想的锑剂解毒剂。

文献记载,二磺酸钠儿茶酚用于铅^[8,9]、铋^[10]中毒时有一定的解毒效果,亦可用来减低锑酚(fuadin)^[11]及酒石酸锑钾^[12,13]的毒性。我们为了进一步了解它的解毒作用和对酒石酸锑钾疗效的影响,进行了研究。

实 验 材 料

实验小白鼠皆为本所动物房所供应,体重17—24克,实验时室温17—22℃。酒石酸锑钾系 Chas Pfizer 厂出品,化学纯,用时以蒸馏水配成溶液。二磺酸儿茶酚及其钠盐为 Light 厂出品,均系白色晶体,极易溶于水,高浓度时溶液呈粉红色,搁置数天后有时可变为黄色。实验时以蒸馏水临时配成溶液。

实 验 结 果

一、急性毒性

将小白鼠分成数组,分别以不同剂量的酒石酸锑钾、二磺酸儿茶酚及其钠盐一次腹腔注射后,观察3天,计算其死亡数。用 Reed 等法求得的 LD₅₀ 分别为 0.8, 101.5 及 145.1 毫克/20 克。

小白鼠经酒石酸锑钾腹腔注射后,局部反应明显,行动不便。大剂量组在半小时后出现呼吸急促,继之发生惊厥及死亡。死亡大部分发生于第一天。

小白鼠经二磺酸儿茶酚及其钠盐注射后所产生的症状相似。小剂量腹腔注射无毒性表现;在 80 毫克/20 克以上时小白鼠开始表现兴奋,一阵兴奋后行动迟缓,呼吸加速,且为腹式呼吸,继之产生阵发性强直惊厥。外界响声并不诱发惊厥,但触及小白鼠的身体则可使产生惊厥。惊厥时小便失禁,症状轻的能恢复正常,重的延续数小时而死亡。

用 20 只小白鼠，以二磺酸儿茶酚或其钠盐 30 毫克/20 克每日一次作腹腔注射，連續 7 日，观察 2 周，动物无死亡。解剖时肉眼无异常发现。

二、急性酒石酸锑钾中毒时的解毒作用

用酒石酸锑钾 0.8 或 1.6 毫克/20 克作腹腔注射后，即以二磺酸钠儿茶酚 3 毫克或 8 毫克分别于小白鼠腹腔、皮下或肌肉注射，并单用酒石酸锑钾 0.8 毫克/20 克作对照，計算其死亡数。結果不論用何种途径注射二磺酸钠儿茶酚，对接受 0.8 或 1.6 毫克/20 克的锑剂都能产生較完全的解毒作用，而单独注射 0.8 毫克酒石酸锑钾的对照組 20 鼠中死亡 8 鼠。

用小白鼠 195 只腹腔注射不同剂量 2.5—14 毫克/20 克的酒石酸锑钾后，随即腹腔注射 30 毫克/20 克的二磺酸儿茶酚或其钠盐，能使小白鼠局部症状明显減輕或消失，动物死亡数亦显著地減少。注射后經 3 天的观察，求出用二磺酸儿茶酚和它的钠盐作为解毒剂时酒石酸锑钾的半数致死量皆为 10.6 毫克/20 克，証明二者作用相似而比单独注射酒石酸锑钾的半数致死量大 13 倍。

用数倍致死量 5.6 毫克/20 克的酒石酸锑钾作小白鼠腹腔注射后，立刻注射 30 毫克/20 克的二磺酸钠儿茶酚，动物无死亡，經間隔 5 及 10 分钟后注射解毒药，死亡动物分别为 7/10 鼠及 10/10 鼠。但在用半数致死量 0.8 毫克/20 克的酒石酸锑钾作小白鼠腹腔注射后，虽間隔 2 小时再注射解毒药，亦約有 75% 的动物免于死亡。

三、对抗酒石酸锑钾局部刺激的作用

以 2.5%，1%，0.5% 及 0.1% 四种浓度的酒石酸锑钾为对照，另加入二磺酸儿茶酚，使与酒石酸锑钾之比为 3:1，分别于豚鼠腹部皮内注射 0.05 毫升，同时用蒸餾水作对照。15—45 分钟后单独注射酒石酸锑钾的局部皮肤均出現明显的紅肿，且逐漸扩大，24 小时后有坏死。各种浓度反应性質相似，浓度低的反应較輕。合并二磺酸儿茶酚的注射部位，除最高浓度有局部水肿产生外，无其它反应发现，且水肿在 3 小时后即消失。其它 3 种浓度全无反应，和蒸餾水注射相同。

四、对酒石酸锑钾治疗血吸虫病疗效的影响

用 30 天以前于每鼠腹部接种过血吸虫尾蚴 40 条的小白鼠 118 只分为 9 組。第 1 組不加治疗作为对照，第 2 組用 0.4 毫克/20 克酒石酸锑钾治疗不用二磺酸钠儿茶酚，其余 7 組分别以不同剂量的酒石酸锑钾腹腔注射后，即于皮下注射不同剂量的二磺酸钠儿茶酚。每組均系每日治疗一次，共治疗 14 日。

治疗完毕后 3 周解剖，撕碎小白鼠肝脏及腸系膜寻找血吸虫，統計虫数以比較疗效。动物于停药 2 周后死亡的亦进行解剖。对照組平均虫数为每鼠 18.9 条，单用锑剂治疗組为 3.9 条，用不同剂量锑剂加用不同剂量二磺酸钠儿茶酚治疗的 7 組虫数分别为 7.4 条、11.0 条、14.7 条、16.0 条、17.1 条、15.4 条及 9.5 条，如表 1 所示。可以看出，在锑剂相同的情况下，虫数随着二磺酸钠儿茶酚用量的增大而增加。

討 論

小白鼠一次腹腔注射二磺酸儿茶酚或其钠盐的半数致死量分别为 101.5 及 145.1 毫克/20 克。以 30 毫克/20 克每日一次連續一周腹腔注射，2 周内无毒性反应或死亡。据

表 1 二磺酸鈉儿茶酚对酒石酸銻鉀治疗小白鼠血吸虫病疗效的影响

| 組 別 | 治疗藥物剂量 毫克/20 克 | 解剖鼠数 | 每鼠平均虫数 ±标准差 | 虫数减少率 % | 与对照组比 較的 P 值 | 与酒石酸銻鉀 組比較的 P 值 |
|------|-------------------|------|----------------|------------|-----------------|--------------------|
| I | 对照组 | 17 | 18.9±5.2 | | | |
| II | 酒*0.4 | 9 | 3.9±0.9 | 79.4 | <0.01 | >0.05 |
| III | 酒 0.4 儿**0.4 | 13 | 7.4±5.0 | 60.6 | <0.01 | <0.05 |
| IV | 酒 0.4 儿 1.2 | 14 | 11.0±7.5 | 41.9 | <0.01 | <0.01 |
| V | 酒 0.4 儿 2.0 | 16 | 14.7±6.7 | 22.1 | >0.05 | <0.01 |
| VI | 酒 0.4 儿 2.8 | 18 | 16.0±4.7 | 15.2 | >0.05 | <0.01 |
| VII | 酒 0.4 儿 8.0 | 13 | 17.1±3.3 | 9.4 | >0.05 | <0.01 |
| VIII | 酒 0.8 儿 8.0 | 14 | 15.4±3.3 | 18.5 | <0.05 | <0.01 |
| IX | 酒 1.2 儿 8.0 | 4 | 9.5±7.5 | 49.8 | <0.05 | >0.05 |

* 酒代表酒石酸銻鉀；

** 儿代表二磺酸鈉儿茶酚。

文献^[11]报告,家兔注射 2.4 克/公斤时无毒害,说明此药对动物的毒性很低。在解毒方面,文献^[12]指出,可在家兔提高酒石酸銻鉀致死量约 8 倍。我们用最高耐受量的 1/2 即 30 毫克/20 克时,可增加酒石酸銻鉀对小白鼠半数致死量约 13 倍。可见二磺酸鈉儿茶酚对酒石酸銻鉀的解毒能力除稍逊于二巯基丁二酸鈉外,超过文献报告的其它解毒药物的作用。但二巯基丁二酸鈉不稳定,变质后不仅解毒能力减低,且本身的毒性增加,故实际应用中受到一定的限制。二磺酸儿茶酚及其鈉盐在配成溶液时虽可见颜色变化,但经试验证明,溶液配制 2 周后的毒性及解毒力和当天配制的溶液相同。

酒石酸銻鉀治疗血吸虫病的疗效能因注射二磺酸鈉儿茶酚而有所减低。后者用量愈大,减低吐酒石疗效亦愈甚,在 8 毫克/20 克时甚至完全对消了 0.4 毫克/20 克酒石酸銻鉀的疗效。由于这个原因,对文献^[14]中以 1 分子酒石酸銻鉀、3.5 分子二磺酸鈉儿茶酚治疗 67 例曼氏血吸虫病患者 18 天能耐受 500 毫克的銻、治疗后 4 个月阴性率达 93% 的报告似乎值得怀疑。我们的结果表明,二磺酸鈉儿茶酚不适与酒石酸銻鉀合并作为治疗之用。但是由于二磺酸鈉儿茶酚对酒石酸銻鉀的毒性有强大的对抗作用,作为一个对抗剂来说,有进一步研究其作用机制的必要。

結 論

小白鼠一次腹腔注射酒石酸銻鉀、二磺酸儿茶酚及其鈉盐的半数致死量分别为 0.8, 101.5, 145.1 毫克/20 克。腹腔注射酒石酸銻鉀后,立即注射 30 毫克/20 克的二磺酸儿茶酚或其鈉盐能明显地减低酒石酸銻鉀的毒性,使后者的半数致死量由 0.8 毫克/20 克提高到 10.6 毫克/20 克。

在豚鼠腹部皮内注射二磺酸儿茶酚能减低或完全消除酒石酸銻鉀引起的局部刺激作

用。二磺酸钠儿茶酚能减低酒石酸锑钾治疗血吸虫病的疗效，在较高剂量（8.0 毫克/20 克）时可使酒石酸锑钾 0.4 毫克/20 克的疗效完全消失。

致謝 本文蒙馮兰洲及毛守白二教授指正，特此致謝。

参 考 文 献

- [1] 王根法、毛守白，腹腔注射及口服酒石酸锑钾与葡萄糖锑酸钠对小白鼠血吸虫病的疗效比较。1958 年全国寄生虫病学术会议资料选集，人民卫生出版社，1959，124—126 页。
- [2] 卫生部医学科学研究所委员会血吸虫病研究委员会，锑剂的毒性与解毒。血吸虫病防治研究文集（全国血吸虫病研究委员会常务委员扩大会议汇刊），上海科学技术出版社，1960，266—281 页。
- [3] 黄铭新、江绍基、潘孺孙、俞国瑞、陆正伟、徐家裕、高伟士，阿托品对酒石酸锑钾所致心律紊乱之疗效及其作用机制。中华内科杂志，1958，6，1—5。
- [4] 陈裕彦、王豫廉，阿托品治疗酒石酸锑钾所致中毒性心律紊乱的疗效初步报告。同上，1958，6，9—12。
- [5] 俞德章、陈志康、方瑞英，硫氧嘧啶对于酒石酸锑钾急性中毒的保护作用。生理学报，1954，19，137—142。
- [6] 方达超、张覃沐、吕富华，甲状腺切除及抗甲状腺药物对锑剂毒性的影响。中华内科杂志，1956，4，427—432。
- [7] 梁猷毅、朱巧贞、曾衍霖、丁光生，防治血吸虫病药物的研究。VI. 二巯基丁二酸钠及葡萄糖 2, 3-二巯基丙基砷对吐酒石的解毒作用。生理学报，1957，21，24—32。
- [8] Zancan, L., Sodium Pyrocatecholdisulfonate as a Decalcifying Agent. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1940, 15, 891—3; *C. A.*, 1946, 40, 6156⁴.
- [9] Borghero, A., Action of Sodium Pyrocatecholdisulfonate in Porphyrinuria Caused by Experimental Lead Poisoning. *Med. Lavoro.*, 1948, 40, 188—92; *C. A.*, 1949, 43, 4376^e.
- [10] Zancan, L., Sodium Bismethoxyprocatechol-disulfonate. III. Influence of an Excess of the Complex-former. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1940, 15, 894—5; *C. A.*, 1946, 40, 6156⁵.
- [11] Magrini, C., Influence of an Excess of the Complex-former on the Pharmacological Action of Fuadin. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1941, 16, 265—7; *C. A.*, 1946, 40, 6158⁸.
- [12] Magrini, C., A New Antidote for Tartar Emetic. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1940, 16, 759—61; *C. A.*, 1946, 40, 6158⁴.
- [13] 南京药学院，五价、三价芳香锑化合物与二磺酸钠儿茶酚等的初步试验。口服锑剂座谈会汇刊，大会秘书处编印，1958 年 8 月，第 243—249 页。
- [14] Friedheim, E. A. H., Principles of Developing New Chemotherapeutic Agents. *J. Egypt. Pub. Health. Ass.*, 1954, 29, 27—41; *Tropical disease Bull.*, 1955, 52, 461—462.

THE EFFECT OF 1,2-DIHYDROXY BENZENE 3,5-DISULPHONIC ACID AND ITS SODIUM SALT ON THE TOXICITY AND THE THERAPEUTIC EFFECT OF TARTAR EMETIC

WANG KEN-FA AND CIE YU-RAI

(Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences)

ABSTRACT

By single intraperitoneal injection to white mice, the LD_{50} of tartar emetic, 1,2-dihydroxy benzene 3,5-disulphonic acid and its sodium salt were found to be 0.8, 101.5, and 145.1 mg/20 g respectively.

When 1,2-dihydroxy benzene 3,5-disulphonic acid or its sodium salt was injected intraperitoneally into mice immediately after the administration of tartar emetic, the toxicity of the latter is markedly reduced.

The LD_{50} of tartar emetic could be raised from 0.8 to 10.6 mg/20 g.

The antidotal effect of the two drugs against tartar emetic was evident. The compound 1,2-dihydroxy benzene 3,5-disulphonic acid can protect guinea-pig against the local irritation induced by tartar emetic.

The therapeutic activity of tartar emetic against *Schistosomiasis japonica* in mice was diminished by Na-1,2-dihydroxy benzene 3,5-disulphonate. At the dosage of 8.0 mg/20 g Na-1,2-dihydroxy benzene 3,5-disulphonate would render the tartar emetic at the dosage of 0.4 mg/20 g completely ineffective.