

酞丁安制剂对豚鼠皮肤疱疹病毒感染的作用

陈鸿珊 李金河 滕立 蔡胜勇 王琳* 赵知中*

(中国医学科学院抗生素研究所; *药物研究所, 北京)

提要 本文报道酞丁安不同制剂对豚鼠皮肤单纯疱疹 I 型病毒感染局部治疗的效果。0.75~1%酞丁安—60%二甲基亚砷溶液在疱疹病毒感染后 24 h 开始治疗, 一天四次涂擦感染部位 4~5 天, 可显著抑制皮肤病损的发展, 有治疗效果, 2%酞丁安—60%二甲基亚砷溶液在室温放置析出结晶, 沉着于皮损表面, 影响疗效。0.25%酞丁安—25%二甲基亚砷无效。2%酞丁安冷霜有效, 2%软膏有刺激作用, 无效。

关键词 酞丁安(3-邻苯二甲酰亚胺-2-氧-正丁醛-双缩硫代氨基脲; 单纯疱疹 I 型病毒

酞丁安(TDA)是双缩氨基硫脲类化合物^(1,2), 化学名为 3-酞酰亚胺-2-氧正丁醛双缩硫代氨基脲。有抗沙眼衣原体作用⁽³⁾; 制成 0.1%混悬液滴眼剂, 在临床用于治疗沙眼有显著的疗效, 对其生产工艺及临床疗效已作了鉴定。酞丁安二甲基亚砷水溶液、软膏或霜剂, 外用治疗单纯疱疹, 带状疱疹病毒性皮肤感染, 也有缩短病程, 减轻疼痛的效果^(4~7)。酞丁安二甲基亚砷溶液在组织培养内, 有抑制疱疹病毒 I, II 型的致细胞病变, 病毒空斑形成和病毒繁殖的作用⁽⁸⁾, 可作为一种外用抗疱疹药物。

本文报道了不同浓度酞丁安制剂对豚鼠皮肤疱疹 I 型病毒感染、外用涂擦的结果。

材料与方 法

1. 药品 酞丁安为淡黄色结晶性粉末, 不溶于水。用二甲基亚砷配制成溶液, 冷霜或软膏, 有以下几种剂型: (1) 0.25%酞丁安水溶液, 含 25%二甲基亚砷。(2) 0.75%, 1%和 2%酞丁安二甲基亚砷水溶液, 含 60%二甲基亚砷, 为浅黄色溶液, 室温放置 1% 溶液略有沉淀, 2%析出黄色结晶, 加温可溶解。(3) 2%酞丁安冷霜: 0.2g 酞丁安溶于 1ml 二甲基亚砷中, 加入冷霜基质(首都医院药房提供)制成 10g 2%酞丁安冷霜, 研匀, 色淡黄, 含二甲基亚砷 10%。(4) 2%酞丁安软膏由上海第九制药厂提供。(5) 对照溶媒及基质, 25%及 60%二甲基亚砷水溶液, 10%二甲基亚砷冷霜基质和软膏基质。

2. 病毒 疱疹 I 型病毒, Sm 44 株, 用绿猴肾 Vero 细胞培养, -70°C 保存, 病毒毒力 5.5×10^7 pfu/ml (pfu 空斑形成单位)。

3. 豚鼠 白色豚鼠 24 只, 体重 250~300g, 背部用 8% Na_2S 脱毛剂脱毛, 洗净擦干, 划分左右前后 8 块皮肤。

4. 病毒感染 豚鼠背部脱毛皮肤, 用酒精消毒后, 用无菌 7 针梅花针深刺入皮肤深层, 停针 3 分钟, 用疱疹 I 型病毒组织培养原液, 滴加于刺伤皮肤上, 皮块针刺处滴 0.03 ml, 用无菌玻璃棒摩擦感染。

5. 给药方法 感染后 24 h 用无菌玻璃棒取药涂擦感染部位, 每日 3~4 次, 连续 4~5 天。同一豚鼠背部皮肤分别给以对照基质或药物。每日观察皮肤病变发展。皮肤病变程度共

分 3 级：局部红肿为“0.5”；出现小疱 1~2 个为“1”，疱疹增大数量增至 3~10 个时作为“2”，疱疹增大数量增至 10 个以上皮肤疱疹融合形成联片则为“3”。感染后期，病变结痂，其程度与病变相似，分为 I, II, III。每批实验各组有 2~10 块皮块，每日记录结果，作图。

结 果

1. 豚鼠皮肤疱疹病毒感染过程 豚鼠皮肤经刺伤接种疱疹 I 型病毒 24 h 后，可见皮肤感染，部位出现红肿，48 h 有小疱疹 1~2 个，72 h 后疱疹联合成片，迅速发展至高峰，96 h 出现溃疡，120 h 干燥结痂，持续 1~2 天，逐步脱痂，第 7~8 天病损部位残存疹痂少许，第 9~10 天即趋痊愈。实验用 24 只豚鼠，每只豚鼠有 2 皮块作病毒感染对照，各豚鼠发病过程基本一致。

2. 不同浓度酞丁安二甲基亚砷水溶液治疗豚鼠皮肤疱疹病毒感染的效果 (1) 0.25% 酞丁安 25% 二甲基亚砷水液(见图 1)，在感染后 24 h 涂皮治疗，每天 4 次，共 5 天。与 25% 二甲基亚砷对照比较，疱疹病损发展略有延迟(见图 1)，但二者差别不显著 ($P=0.1$)。 (2) 1~2% 酞丁安—60% 二甲基亚砷水液(见图 2)，在感染后 24 h，涂皮每天 4 次共 5 天，与 60% 二甲基亚砷对照比较，每组皮块 6~8 块，治疗组病变明显比对照组发展延迟。在感染后 4~5 天，当对照组病变已达高峰时，治疗组有局部红肿，散在小疱并不融合成片，病变程度约在 2 左右，比对照组轻，停药后未进一步恶化，逐渐结痂愈合，见图 2。实验表明 1~2% 酞丁安—60% 二甲基亚砷治疗后，豚鼠皮肤疱疹感染病程较 60% 二甲基亚砷对照组为短，病情较轻，有显著差别 ($P<0.001$)。但 2% 酞丁安在室温放置析出结晶，涂擦时需要略加温溶化，并在皮肤病变部位沉着黄色结晶，覆盖病损表面，影响结痂脱落愈合，故 2% 治疗后期(感染第 8~10 天)，恢复较 1% 为慢。

3. 2% 酞丁安冷霜(10% 二甲基亚砷) 在感染后 24 h 涂擦，4 次/日，共 5 天，与冷霜对照组比较，病变发展略有延迟(见图 3)，停药后病变仍有发展，至第 7 天时，病变始渐趋恢复，

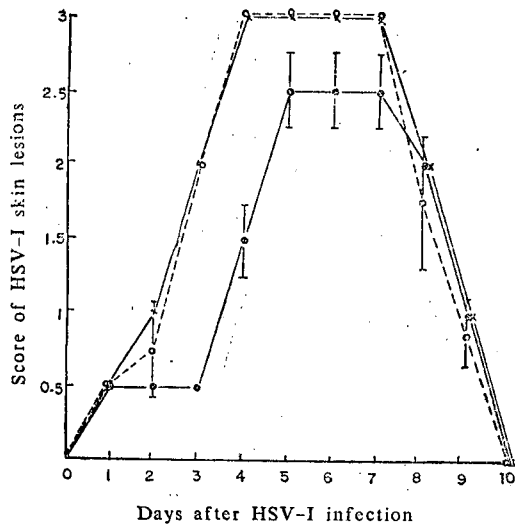


Fig 1. Efficacy of 0.25% TDA in 25% DMSO on HSV-I skin infection in guinea pigs
●—● 0.25% TDA + 0.25% DMSO; ○—○ Virus control x—x 25% DMSO

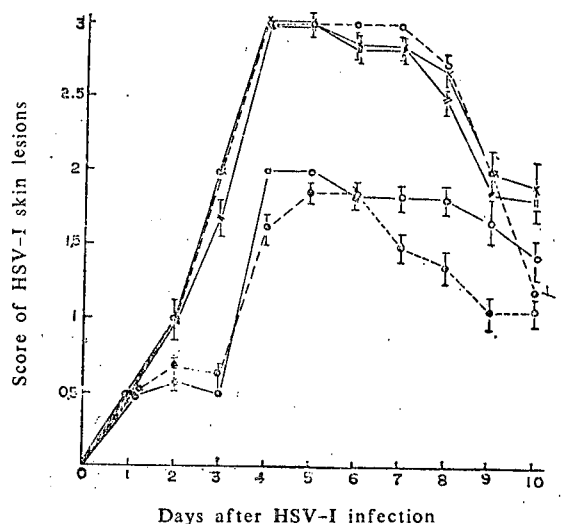


Fig 2. Efficacy of 1~2% TDA in DMSO on HSV-I skin infection in guinea pigs
●—● 1% TDA + 60% DMSO; ○—○ 2% TDA + 60% DMSO; ||—|| 60% DMSO x—x 60% DMSO; ○—○ Virus control

治疗后期仅比对照组略有减轻($P < 0.01$), 但不如 1~2% 酞丁安 60% 二甲基亚砷组, 可能由于冷霜含二甲基亚砷仅 10%, 故酞丁安溶解小, 渗透性较 60% 二甲基亚砷溶液为差, 而冷霜脂质较多, 影响皮肤正常生理功能所致。

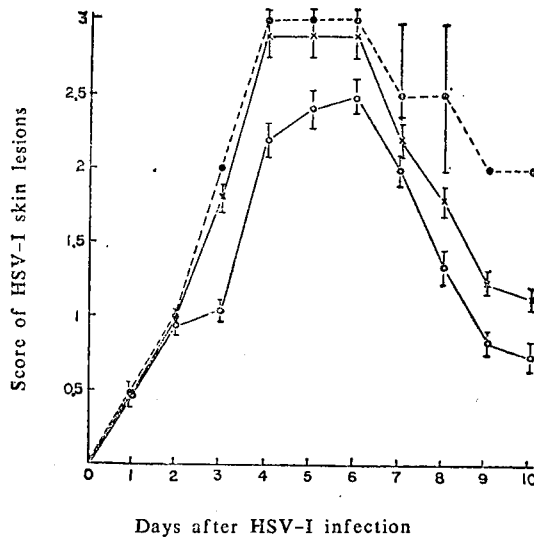


Fig 3. Efficacy of 2% TDA cream on HSV-I skin infection in guinea pig ○—○ 2% TDA cream; ×—× Cream base; ·—· Virus control

4. 0.75% 酞丁安—60% 二甲基亚砷水液和 2% 软膏 豚鼠皮肤感染疱疹病毒后 24 h, 3 次/d, 共 4 天, 酞丁安制剂组与其相对基质组各 6 块皮块, 从表 1 中可见 0.75% 酞丁安组在感染第 3~4 天病变发展延迟和减轻表现($P < 0.05$)。2% 酞丁安软膏与其软膏基质对照组, 涂擦后豚鼠皮肤红肿, 2% 酞丁安软膏治疗组无明显作用。软膏基质及 2% 酞丁安软膏对豚鼠皮肤有一定刺激性, 出现红肿, 第 5 天中止观察, 结果见表 1。

Tab 1. Inhibition of 0.75% TDA-60% DMSO and 2% TDA paste on HSV-I infection inguinea pig

Drugs	Days after infection			
	t	3 rd day p	t	4 th day p
0.75 % TDA-60 % DMSO 60% DMSO control	2.7	<0.05	2.7	<0.05
2 % TDA paste Paste control	1.01	>0.05	0.67	>0.05

讨 论

酞丁安在细胞培养内有抑制疱疹病毒作用, 但其水溶性差仅可溶于二甲基亚砷, 加水稀释时, 2% 酞丁安即析出结晶, 0.75~1% 酞丁安—60% 二甲基亚砷溶液稳定, 外用涂擦豚鼠皮肤单纯疱疹病毒 I 型感染部位, 有明显治疗效果, 未见毒副作用或对皮肤刺激作用, 可作为皮肤涂剂在临床试用。2% 酞丁安在室温析出黄色结晶, 加温后虽能溶解, 涂于皮肤患处, 仍出现结晶沉着于皮肤, 影响吸收, 使疱疹不易愈合, 痂痴不易脱落, 临床不宜使用。2% 酞丁安—10% 二甲基亚砷冷霜, 未见结晶析出, 涂于皮肤也未沉着于病损部位, 但疗效不如 0.75~

1%酞丁安—60%二甲基亚砷溶液、2%酞丁安软膏则因软膏基质对豚鼠皮肤有刺激性，涂擦皮肤后出现红肿，不能使用。

参 考 文 献

1. 赵知中等. 治疗沙眼新药——酞丁安的合成. 科学通报 1979; (3):142.
2. 赵知中等. “酞丁安”的合成研究. 化学学报 1980; 38:67.
3. 陈祖基等. 醛酮给氨基硫脲类化合物抗沙眼原体的实验研究. 药学通报 1980; 15:482.
4. 朱铎等. 酞丁安治疗带状疱疹 78 例疗效观察. 中华医学杂志 1982; 4:212.
5. 袁兆庄等. 关于酞丁安治疗病毒性皮肤病的报告. 中华医学会全国皮肤科学术会议摘要 1982; 140.
6. 朱铎等. 酞丁安治疗尖锐湿疣 12 例报告. 临床皮肤科杂志 1982; (4):175.
7. 谢晶晖等. 酞丁安治疗病毒性皮肤病 140 例报告. 同上 1984; (4):47.
8. 尹明标等. 酞丁安对单纯疱疹病毒在细胞培养内复制的影响. 药化学报 1984; 19:387.

THE EFFICACY OF TAI-DING-AN ON THE INHIBITION OF HSV-I SKIN INFECTIONS IN GUINEA PIGS

CHEN Hong-Shan, LI Jin-He TENG Li, CAI Sheng-Yong, WANG Lin* and ZHAO Zhi-Zhong*

(*Institute of Antibiotics and *Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing*)

ABSTRACT Tai-Ding-An (TDA) is a derivative of thiosemicarbazone with anti-Chlamydozoa trachomatis activity and was used in clinic for treatment of trachoma in China. Tai-Ding-An was found to have anti-herpetic activities both in cell cultures and in guinea pig skin infections. Tai-Ding-An is insoluble in water but soluble in DMSO. 1~2% TDA in 60% DMSO applied topically on HSV-I infected guinea pig skin, QID for 5 days, started 24 hrs after infection significantly inhibited the development of skin lesions. Since 2% TDA in 60% DMSO is a saturated solution, TDA precipitated on the skin and interfered with the healing of the lesions, so that it was less active than that of 1% TDA. 0.25% TDA in 25% DMSO and 2% TDA paste gave no significant therapeutic effect.

Key words TAI-DING-AN (3-Phthalimido-2-oxo-butylaldebisthiosemicarbazone); Herpes simplex virus type I; Infected guinea pig skin; Topical therapeutic effect