

二磺酸鈉儿茶酚等七种药物对三价銻剂的 解毒机制及銻在血液中存在 形式的初步分析

駱嘉理 席裕瑞

(中国医学科学院寄生虫病研究所, 上海)

提要 酒石酸銻钾与二磺酸鈉儿茶酚、二巯基丁二酸鈉及其它一些能与銻螯合的药物混合后,能或多或少地生成腓波芬、二巯基丁二酸銻鈉及其它一些相应的銻剂。而这些能与銻螯合的药物,亦能降低銻剂杀血吸虫的作用,并与浓度有关。二磺酸鈉儿茶酚或二巯基丁二酸鈉分别与酒石酸銻钾在血液中混合后,亦可形成腓波芬或二巯基丁二酸銻鈉。二磺酸鈉儿茶酚与酒石酸銻钾先后注射于同一小白鼠的腹腔中,其半数致死量与腓波芬相同。

这些结果说明銻剂进入血液后,可能与某些能和銻螯合或“结合”的物质在一定条件下形成一种动态的平衡,而解毒药物对銻剂的解毒机制在于与机体中某些重要的物质相互竞争銻的缘故。

已有的銻剂解毒药不外二种类型:一类可能使部分銻滞留在血浆中,不使其进入組織,因而增加了銻的排泄速率,同时也減低了毒性。属于这一类的如二巯基丁二酸鈉^[1,2]、二磺酸鈉儿茶酚^[3-5]、二巯基丙磺酸鈉^[6]和二巯基丙醇等等。另一类则为改善机体对銻剂的适应,如阿託品^[7,8]和普魯卡因^[9]等。至于某些抗甲状腺药物如硫氧嘧啶^[10,11]等,可能同时属于二种类型。

前一类解毒药与銻剂有何关系?是解毒药夺取銻剂中的銻而形成毒性低的銻化物,抑是由于銻剂中的銻既可以与这些解毒药结合,又能与机体中某些物质结合,彼此之間存在竞争?此外,解毒药是否还能夺取已与机体内物质结合的銻呢?总之,解毒药对銻剂在血液中的命运究有何种影响等问题的解决无疑将有助于对銻剂在体内代谢途径的认识,并将能更好地掌握銻剂的应用。本文试图从以上这些方面来研究药物对銻剂的解毒机制并探讨銻在血液中存在的形式。

材 料 与 方 法

药品 腓波芬为 Bayer 厂出品,二磺酸鈉儿茶酚为 Light 厂出品,二巯基丁二酸銻鈉为新亚药厂制,EDTA 銻由中国医学科学院药物研究所合成,4,5-二羟基荧光黄(gallenin)根据庞叔薇、陆明廉报告^[12]合成,二巯基丁二酸鈉为中国科学院药物研究所赠送,其余一般药品的规格为分析纯或化学纯。

半胱氨酸锑的合成方法是将酒石酸锑钾近饱和水溶液加入比酒石酸锑钾浓 3 倍的半胱氨酸溶液, 立即出现的白色沉淀经水洗、提纯和干燥后, 测定熔点, 发现于 190°C 时变色, 245°C 时变黑收缩。初步推定结构式为 $\text{Sb}(\text{—S—CH}_2\text{—CH—COOH})_3$, 测定 Sb、N 的

$$\begin{array}{c} | \\ \text{NH}_2 \end{array}$$

結果:

计算值, %	Sb 25.25;	N 8.72
测定值, %	Sb 25.00;	N 8.70

紙上层析法 用 Whatman 1 号滤纸, 将各种锑剂与解毒药配成 10 或 20 毫克分子浓度分别按所需比例混合, 再点在滤纸上, 溶剂系统为正丁醇、正丙醇、醋酸和水 (比例见图 1—4)。层析时的温度一般在 5—15°C 之间。除注明外均采用上行法, 以 0.03% 4,5-二羟基荧光丙酮溶液一份加 0.2 N 盐酸一份混和后喷洒显色。这样能得到在淡澄色底板上显出紫色的锑斑点。

紫外吸收光谱测定 将新鲜配好的各种药物溶液 (名称及浓度见表 1) 立即用 Unicam SP 500 分光光度计测定吸收光谱, 溶液放置一天后再作测定。

日本吸虫体外培养 用 Tyrode 液作培养基。以感染尾蚴 42—56 天后的豚鼠体内用无菌手续取出虫体, 用 2 毫升已加好各种药物的培养基放入 2 毫升的改良 Carrel 培养瓶中, 每瓶培养虫 1—2 对, 37°C 保温, 分别在培养后 4、8、24 和 48 小时用双目解剖镜观察虫体活动情况。

血浆锑的测定 将刚取出的绵羊血液以草酸钾草酸铵抗凝, 分成数份, 保温在 37°C 水浴中, 加入少量所试药物后 (药名及浓度见结果), 经不同时间取出部分样品, 立即离心 15 分钟后, 吸出一定量血浆作锑的测定。最后将加药后的血液按 3000 转/分速率离心 30 分钟, 测定血球与血浆的比积, 以此计算加入锑剂后血浆中最初的理论锑值。

锑的测定为本实验室新建立之方法^[13]。

虫量的测定 将虫体用生理盐水洗净后, 用 Kjeldahl 定氮法^[14]测定。

半数致死量的测定 用雄性小白鼠 140 只, 平分为二组, 一组先腹腔注射二磺酸钠儿茶酚, 接着再腹腔注射酒石酸锑钾 (分子数的比例为 2:1); 另一组则注射脎波芬。每组均分为 20、25、30、35、40、45 和 50 毫克锑/公斤等七个剂量, 每一剂量用 10 只小白鼠, 一次急性测毒, 观察 3 天, 用 Karber 法计算半数致死量。

实 验 结 果

(一) 锑剂与某些药物混合后的变化

用紙上层析法和分光光度计测定光谱的结果, 发现有如下的变化:

- (1) 紙上层析证明:
 - (i) 酒石酸锑钾 + 二磺酸钠儿茶酚 → 酒石酸锑钾 + 脎波芬;
 - (ii) 酒石酸锑钾 + 2 二磺酸钠儿茶酚 → 脎波芬;
 - (iii) 酒石酸锑钾 + 二巯基丁二酸钠 → 酒石酸锑钾 + 二巯基丁二酸锑钠;
 - (iv) 脎波芬 + 二巯基丁二酸钠 → 脎波芬 + 二巯基丁二酸锑钠;
 - (v) 脎波芬 + 50 酒石酸锑钾 → 脎波芬 + 酒石酸锑钾;

- (vi) 二巯基丁二酸锑钠 + 50 酒石酸氢钾 → 酒石酸锑钾 + 二巯基丁二酸锑钠;
- (vii) 二巯基丁二酸锑钠 + 4 二磺酸钠儿茶酚 → 腓波芬 + 二巯基丁二酸锑钠;
- (viii) 酒石酸锑钾 + EDTA → 酒石酸锑钾 + EDTA 锑;
- (ix) EDTA 锑 + 酒石酸氢钾 → EDTA 锑 + 酒石酸锑钾;
- (x) 酒石酸锑钾 + 葡萄糖酸钠 → 酒石酸锑钾 + 葡萄糖酸锑钠;
- (xi) 葡萄糖酸锑钠 + 酒石酸氢钾 → 酒石酸锑钾 + 葡萄糖酸锑钠;
- (xii) 酒石酸锑钾 + 6 半胱氨酸 → 酒石酸锑钾 + 半胱氨酸锑;
- (xiii) 半胱氨酸锑 + 酒石酸氢钾 → 酒石酸锑钾 + 半胱氨酸锑.

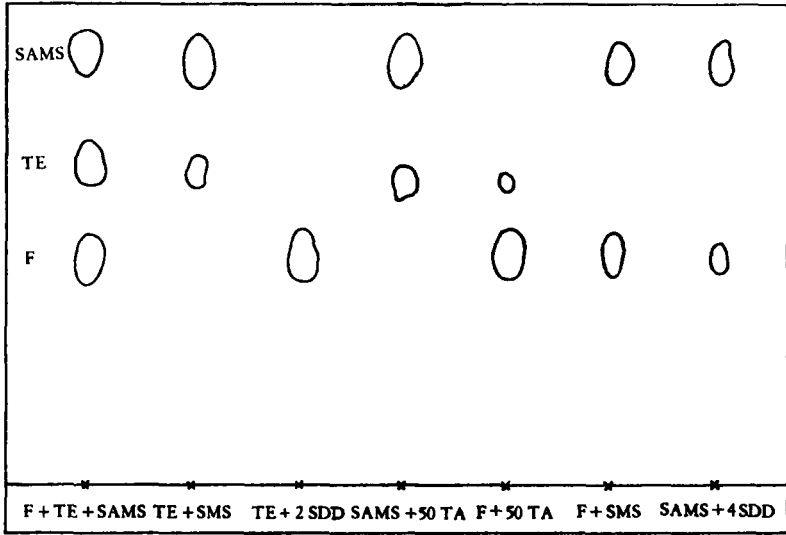


图1 酒石酸锑钾 (TE)、腓波芬 (F) 和二巯基丁二酸锑钠 (SAMS) 分别交互与酒石酸氢钾 (TA)、二磺酸钠儿茶酚 (SDD) 和二巯基丁二酸钠 (SMS) 混合后的纸上层析图谱
 溶剂: 正丁醇:醋酸:水:正丙醇=1:2:2:1;
 室温: 5—10℃.

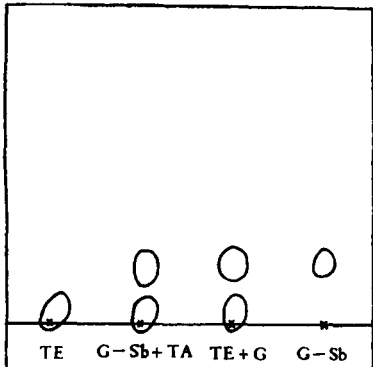


图2 酒石酸锑钾 (TE) 和葡萄糖酸锑钠 (G-Sb) 分别交互与葡萄糖酸钠 (G) 和酒石酸氢钾 (TA) 混合后的纸上层析图谱
 溶剂: 正丁醇:醋酸:水=4:1:5;
 室温: 10℃ 左右.

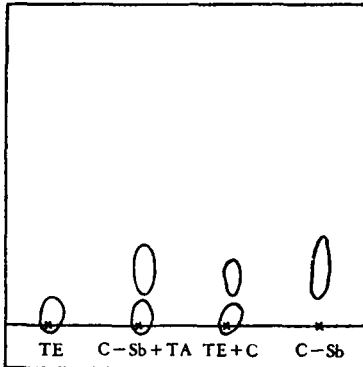


图3 酒石酸锑钾 (TE) 和半胱氨酸锑 (C-Sb) 分别交互与酒石酸氢钾 (TA) 和半胱氨酸 (C) 混合后的纸上层析图谱
 溶剂: 正丁醇:醋酸:水=4:1:5;
 室温: 10℃ 左右.

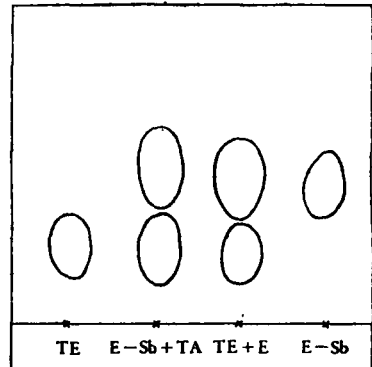


图4 酒石酸锑钾 (TE) 和 EDTA 锑 (E-Sb) 分别交互与酒石酸氢钾 (TA) 和 EDTA (E) 混合后的纸上层析图谱
 溶剂: 正丁醇:醋酸:水=4:1:5
 (采用下行法);
 室温: 20℃ 左右.

其左方药名前的数字表示两种药物混合时的分子比, 而右方反应产物并不表示 1:1, 它们的纸上层析图谱见图 1—4。

(2) 测定光谱的结果见表 1。由表 1 可以看出, 无论是水溶液, pH7.4 磷酸盐缓冲液或碳酸钠溶液中, 酒石酸锑钾加二磺酸钠儿茶酚, 均能变成胨波芬。

表 1 胨波芬和酒石酸锑钾等的紫外吸收光谱的测定

测定药物及其最后浓度	高峯(λ, 毫微米)			低峯(λ, 毫微米)		
	水溶液	pH7.4, M/30 磷酸盐缓冲液	M/60 Na ₂ CO ₃ 溶 液	水溶液	pH7.4, M/30 磷酸盐缓冲液	M/60 Na ₂ CO ₃ 溶 液
75 微克分子胨波芬	295—297	305	259 306	265	275	241—242 280
75 微克分子酒石酸锑钾 +150 微克分子二磺酸钠儿茶酚	295—297	305	259 306	265	275	241—242 280
75 微克分子胨波芬 +75 微克分子酒石酸锑钾	295—297	305	259 306	265	275	241—242 280
150 微克分子二磺酸钠儿茶酚	291—292	295	260 309	258—260	275	238 282
75 微克分子酒石酸锑钾 +150 微克分子二磺酸钠儿茶酚	291—292	295	260 309	258—260	275	238 282
75 微克分子酒石酸锑钾	无	无	无	无	无	无
75 微克分子酒石酸锑钾	无	无	无	无	无	无

从上述结果看来, 锑剂与某些药物混合后, 在适当的条件下, 锑剂中的锑能转给这些药物生成新的相应的锑剂。这种改变的能力与改变的多少取决于该药对锑的结合能力。

(二) 某些药物对锑剂在体外杀血吸虫作用的影响

以下每一实验, 一般均用 40 对虫作试验, 并重复一次后所得的结果。

(1) 在含酒石酸锑钾 16.4 微克分子浓度 (2 微克锑/毫升) 的培养基中, 血吸虫被培养 4 小时后全部不动; 8 小时后亦不见活动, 若在此时加入二磺酸钠儿茶酚, 使最后含有 40×16.4 微克分子浓度至培养总时间达 24 小时则有 35% 雄虫及 100% 的雌虫转为活动。

(2) 同时含有酒石酸锑钾 16.4 微克分子浓度及二磺酸钠儿茶酚 32.8 微克分子浓度的培养基, 其杀虫作用与含胨波芬 16.4 微克分子浓度者相同, 但较只含 16.4 微克分子浓度酒石酸锑钾者为差。

(3) 胨波芬浓度为 16.4 微克分子浓度, 分别使含有 2×16.4 , 4×16.4 和 8×16.4 微克分子浓度的二磺酸钠儿茶酚时, 随着二磺酸钠儿茶酚浓度的增加, 虫体活动亦好转。达 8×16.4 微克分子浓度时, 则虫体活动情况与无药对照组相同。说明胨波芬对虫体的作用完全消失。若将胨波芬改为酒石酸锑钾 16.4 微克分子浓度, 再分别使同时含有 4×16.4 , 6×16.4 和 10×16.4 微克分子浓度二磺酸钠儿茶酚, 培养结果与胨波芬加二磺酸钠儿茶酚组的情况一致。

以下各组其酒石酸锑钾均为 16.4 微克分子浓度再分别加含酒石酸钠、葡萄糖酸钠、柠檬酸钠、半胱氨酸和 EDTA。它们的最后浓度均有两种, 除 EDTA 为 50×16.4 和

250 × 16.4 微克分子浓度外,其余均为 100 × 16.4 微克分子浓度和 500 × 16.4 微克分子浓度,同时设无锑剂而仅含上述解毒药的对照组。各組在培养前均用氢氧化钠调节 pH 至 7.4 左右。培养结果发现这些药物均有不同程度的降低锑剂的杀虫作用。它们的浓度越高,降低锑剂的杀虫作用亦越强。在这五种药物中,以葡萄糖酸钠和半胱氨酸效果最好,柠檬酸钠与酒石酸钠次之。经培养 24 小时后,大多数或少数虫体仍在活动,有的虫体尚较活泼。而仅含酒石酸锑钾之对照组虫体全部不动。若培养基中只含相同浓度的上述药物,除 EDTA 钠盐影响虫体活动和柠檬酸钠稍影响虫体活动外,其余与无药对照组中的虫体活动情况相似。EDTA 本身虽影响虫体的活动,但却发现酒石酸锑钾加上 EDTA 组在培养虫体后 4 小时内虫体的活动力远较仅含酒石酸锑钾组为强。故亦可以认为 EDTA 钠盐有降低锑剂对虫体的作用。EDTA 本身对虫体的作用是否整合了虫体酶系统中的某些重要金属离子是值得注意的。

胍波芬在 16.4 微克分子浓度时,再分别加含酒石酸钠 100 × 16.4 和 500 × 16.4 微克分子浓度证明酒石酸钠亦能降低胍波芬的杀虫作用。

以上的主要实验结果总结在表 2 中。

表 2 日本血吸虫在加药或不加药的 Tyrode 液中的活动情况

药名及其最后浓度	虫体活动情况			
	4 小时	8 小时	24 小时	48 小时
无药对照组	++++	++++	++++	++++
10 × 16.4 微克分子浓度二磺酸钠儿茶酚	++++	++++	++++	++++
500 × 16.4 微克分子浓度半胱氨酸	++++	++++	++++	++++
500 × 16.4 微克分子浓度葡萄糖酸钠	++++	++++	++++	++++
500 × 16.4 微克分子浓度柠檬酸钠	++++	++++	+++	++
500 × 16.4 微克分子浓度酒石酸钠	++++	++++	++++	++++
250 × 16.4 微克分子浓度 EDTA	+++	++	-	-
16.4 微克分子浓度酒石酸锑钾	-	-	-	-
16.4 微克分子浓度酒石酸锑钾 + 2 × 16.4 微克分子浓度二磺酸钠儿茶酚	++	+	+	
16.4 微克分子浓度酒石酸锑钾 + 10 × 16.4 微克分子浓度二磺酸钠儿茶酚	++++	++++	++++	
16.4 微克分子浓度酒石酸锑钾 + 500 × 16.4 微克分子浓度半胱氨酸	+++	+++	++	
16.4 微克分子浓度酒石酸锑钾 + 500 × 16.4 微克分子浓度葡萄糖酸钠	+++	++	++	
16.4 微克分子浓度酒石酸锑钾 + 500 × 16.4 微克分子浓度柠檬酸钠	++	++	+	
16.4 微克分子浓度酒石酸锑钾 + 500 × 16.4 微克分子浓度酒石酸钠	++	++	+	
16.4 微克分子浓度酒石酸锑钾 + 250 × 16.4 微克分子浓度 EDTA	++	+	-	
16.4 微克分子浓度胍波芬	++	+	+	
16.4 微克分子浓度胍波芬 + 8 × 16.4 微克分子浓度二磺酸钠儿茶酚	++++	++++	++++	
16.4 微克分子浓度胍波芬 + 500 × 16.4 微克分子浓度酒石酸钠	+++	++	+	

[注] - 表示虫体一般均不活动或尚有少部分虫体极微活动。

+ 表示有大部分虫体在微微活动。

++ 表示有部分虫体活动情况良好,部分较差。

+++ 表示虫体活动情况良好。

++++ 表示虫体在培养基中的活动非常活泼。

(三) 酒石酸锑钾和二磺酸钠儿茶酚或二巯基丁二酸钠在血液中混和后亦“形成”了相应的新锑剂

铈剂与解毒药在血液中混合后,不同时间内测定血浆铈值的結果见图 5. 从图 5 可以看出,酒石酸铈钾和二磺酸钠儿茶酚在血液中混合后,其血浆铈值与腓波芬组相似,二巯基丁二酸钠加酒石酸铈钾则与二巯基丁二酸铈组相似,結合紙上层析的結果可以认为铈剂和解毒药在血液中混合后能“形成”相应的新铈剂。

(四) 酒石酸铈钾和二磺酸钠儿茶酚在小白鼠腹腔中混合后毒性相当于腓波芬

半数致死量测定的結果证明: 注射二磺酸钠儿茶酚和酒石酸铈钾组的半数致死量和只注射腓波芬组的半数致死量分别为 32.1 毫克铈/公斤和 32.3 毫克铈/公斤, 由此可见,两者以分子数或以铈量计算,其半数致死量是相同的,说明了酒石酸铈钾加上二磺酸钠儿茶酚在腹腔中混合后相当于腓波芬。

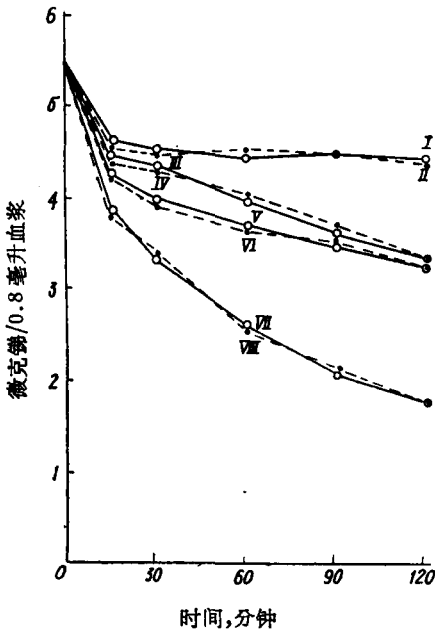


图 5 解毒药物分别与酒石酸铈钾在血液中混和后不同时间内血浆铈值的测定
 ○——○ I. 32.8 微克分子酒石酸铈钾和 4×32.8 微克分子二磺酸钠儿茶酚;
 ●——● II. 32.8 微克分子腓波芬和 2×32.8 微克分子二磺酸钠儿茶酚;
 ○——○ III. 32.8 微克分子酒石酸铈钾和 2×32.8 微克分子二磺酸钠儿茶酚;
 ●——● IV. 32.8 微克分子腓波芬;
 ○——○ V. 32.8 微克分子二巯基丁二酸铈;
 ●——● VI. 32.8 微克分子酒石酸铈钾和 32.8 微克分子二巯基丁二酸钠;
 ○——○ VII. 32.8 微克分子酒石酸铈钾和 32.8 微克分子酒石酸铈钾;
 ●——● VIII. 32.8 微克分子酒石酸铈钾。

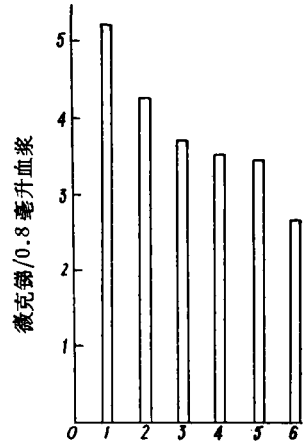


图 6 某些药物对血液中酒石酸铈钾与血球“结合”的影响
 1. 含 32.8 微克分子酒石酸铈钾后理论血浆铈;
 2. 同时含有 32.8 微克分子酒石酸铈钾和 250×32.8 微克分子半胱氨酸;
 3. 含 32.8 微克分子酒石酸铈钾 + 250×32.8 微克分子葡萄糖酸钠;
 4. 含 32.8 微克分子酒石酸铈钾 + 250×32.8 微克分子柠檬酸钠;
 5. 32.8 微克分子酒石酸铈钾 + 250×32.8 微克分子酒石酸钠;
 6. 32.8 微克分子酒石酸铈钾(对照)。

(五) 某些药物对铈剂与血球“结合”的影响

在血液中,分别使用含有最后浓度为 250×32.8 微克分子半胱氨酸、葡萄糖酸钠、柠檬酸钠和酒石酸钠(以上各药在加入血液前均调节 pH 至 7.4),再使各组合最后浓度均为 32.8 微克分子酒石酸铈钾,经 37°C 水浴保温 1 小时后,取出离心,分别测定 0.8 毫升血

浆的銻值,結果见图 6. 說明它們均有不同程度阻止銻与血球“結合”的現象.

(六) 二磺酸鈉儿茶酚和二巯基丁二酸鈉“拉回”已与組織“結合”之銻的現象

在綿羊血液中,使含酒石酸銻鉀最后浓度为 32.8 微克分子浓度并将其分成 A, B, C, D, E, F 和 G 七管,每管中放置 3 毫升含銻血液,在 37°C 水浴中保温 1 小时后, A, B, C 三管中分別加入 0.9% 氯化鈉溶液 0.2 毫升, D, E 二管分別加入 0.2 毫升 196.8 毫克分子浓度二磺酸鈉儿茶酚; F, G 二管分別加入 0.2 毫升 98.4 毫克分子浓度二巯基丁二酸鈉. A 管在加入氯化鈉溶液后立即离心分出血浆, B, D, F 三管再保温 1 小时后, C, E, G 三管再保温 2 小时后均分別离心分出血浆. 各吸取 0.5 毫升血浆測定銻值,結果见图 7. 說明这二种葯物能使血浆銻稍有回升, 这种回升現象可能是将已与血球“結合”的銻被部分“拉回”所致.

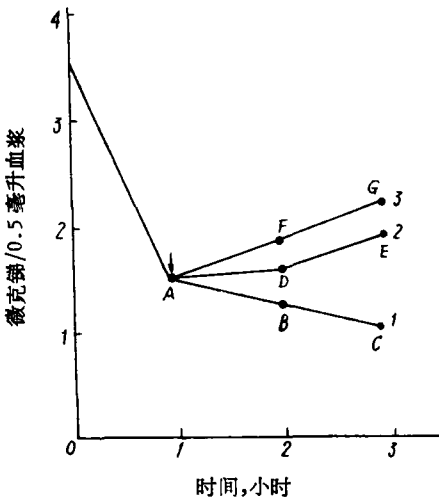


图 7 解毒葯在血液中对已与血球“結合”之銻拉回至血浆的作用

↓表示加入解毒葯物或生理盐水.

1. 加入生理盐水 0.2 毫升(对照);
 2. 加入 196.8 毫克分子浓度二磺酸鈉儿茶酚 0.2 毫升;
 3. 加入 98.4 毫克分子浓度二巯基丁二酸鈉 0.2 毫升.
- 实验条件见正文.

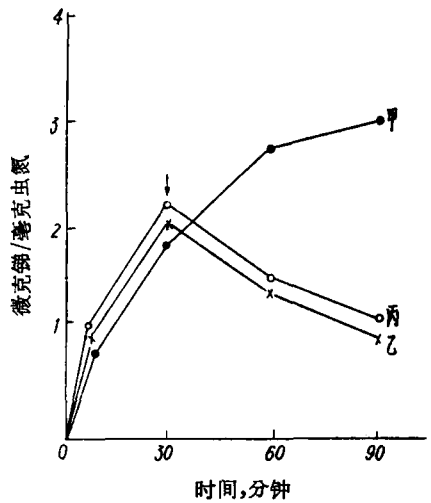


图 8 解毒葯对已与虫体“結合”之銻“拉回”至培养基中的作用

↓表示加入解毒葯物或 Tyrode 液.

- 甲. 不加解毒葯, 加入 0.2 毫升 Tyrode 液(对照);
 - 乙. 加入 32.8 毫克分子浓度二磺酸鈉儿茶酚 0.2 毫升;
 - 丙. 加入 16.4 毫克分子浓度二巯基丁二酸鈉 0.2 毫升.
- 实验条件见正文.

甲、乙、丙三組均为将血吸虫 55 对培养于含酒石酸銻鉀最后浓度为 16.4 微克分子的 5 毫升 Tyrode 液中, 各組分別在培养后 5, 30, 60 和 90 分钟吸取 1 毫升培养基測定銻量. 当培养 30 分钟并吸取 1 毫升培养基后, 甲組立即加入 0.2 毫升 Tyrode 液, 乙、丙二組分別立即加入 32.8 毫克分子浓度二磺酸鈉儿茶酚 0.2 毫升和 16.4 毫克分子浓度二巯基丁二酸鈉 0.2 毫升(解毒葯物均配在 Tyrode 液中). 并将培养基中减少之銻值作为与虫体“結合”之銻值. 最后将虫体定氮, 算出不同時間內虫体中含銻微克/毫克虫氮值, 結果见图 8. 可見这二种解毒葯均能“拉回”与虫体“結合”之銻到培养基中. 同时亦可看出, 在不加解毒剂的培养基中, 虫体与銻結合的能力极高, 在 90 分钟时已达 3 微克銻/毫克虫氮.

討 論

二磺酸鈉儿茶酚和二巯基丁二酸鈉对酒石酸銻鉀治疗日本血吸虫病引起解毒降效的

現象^[2,5], 目前尚无满意的解释。若从酒石酸銻鉀与这些解毒药混合能形成相应的銻剂, 即腓波芬和二巯基丁二酸銻鈉来看, 可以认为这是它們解毒降效的原因之一, 因为这二种銻剂的毒性远較酒石酸銻鉀为低^[15,16]。然而, 单独应用这二种銻剂时, 却仍能治疗血吸虫病。看来似乎发生了矛盾。这是因为在酒石酸銻鉀治疗时, 所能注入的銻量較低。由于多量的这二种解毒药不仅能夺取酒石酸銻鉀中的銻形成相应的銻剂, 同时还可以夺取已与机体結合的銻。在体外培养的实验中说經酒石酸銻鉀作用后, 虫体停止活动, 但当注入較多量的二磺酸鈉儿茶酚后, 虫体重現活动。在血液中二磺酸鈉儿茶酚和二巯基丁二酸鈉能使血浆銻回升。虫体中的銻含量亦可因加入二磺酸鈉儿茶酚或二巯基丁二酸鈉而下降。此外象二巯基丁二酸鈉或二磺酸鈉儿茶酚能降低組織中的含銻量^[17,18]。这也可作解毒降效的另一方面的解释。

小白鼠服半胱氨酸、胱氨酸或高蛋白等可以提高三价葡萄糖酸銻鉍的半数致死量^[19], 有人报告半胱氨酸能降低銻剂对宿主的毒性及杀錐虫作用^[20]。我們的实验表明多量的半胱氨酸、葡萄糖酸鈉、酒石酸鈉和柠檬酸鈉等亦能降低酒石酸銻鉀的杀血吸虫作用。同时半胱氨酸、葡萄糖酸鈉、EDTA 等均能夺取酒石酸銻鉀中的部分銻而形成相应的銻剂。EDTA 虽在所用的浓度下, 其本身对虫体有作用而較难判断其是否能降低酒石酸銻鉀的杀血吸虫作用, 但在培养試驗中 4 小时内观察虫体活动力远較只含酒石酸銻鉀組好。半胱氨酸、葡萄糖酸鈉、酒石酸鈉和柠檬酸鈉亦可阻止銻剂中的銻与血球“結合”。

为什么这些能与銻螯合的药物均表现了降低銻剂对机体的作用, 而且浓度越高, 这种作用亦越强, 并均能或多或少地阻止銻与血球“結合”呢? 为什么酒石酸盐能降低腓波芬在培养基中杀虫体的作用? 如果有部分腓波芬变成酒石酸銻鉀为什么沒有明显提高杀虫作用呢? 而且一般三价銻螯合物均有杀血吸虫作用, 它們对机体的毒性反应基本上是类似的呢? 这使我們想到, 銻剂的治疗作用主要是因为銻剂中之銻的关系。由于这些解毒药的存在, 能与机体中某些物质对銻相互竞争, 因此, 这些能与銻結合的药物都在不同程度上表现了解毒現象。这种解毒作用的强弱, 与該药对銻的結合能力, 数量的多少以及所存在的环境有关。在某一特定条件下, 可能引起一种分別占有銻量的平衡。由于机体中的某些有关物质不断地在改变着, 銻也不断地在排泄着, 故这种平衡亦要不断的改变。

目前在治疗日本血吸虫病时所用的三价銻剂, 如酒石酸銻鉀、腓波芬、二巯基丁二酸銻鈉和葡萄糖酸銻鈉等, 均被認為是銻的螯合物, 因此这些銻剂都具有螯合物的特点。腓波芬中的銻能与血紅蛋白結合^[21], 在体内其儿茶酚部分远較銻排泄迅速^[22], 可見腓波芬在体内是会改变的, 曾衍霖等^[23]报告, 酒石酸銻鉀在体内分解, 其酒石酸部分远較銻排泄快, 可見酒石酸銻鉀亦要改变的。同时銻在机体組織中的氧化或还原亦是肯定的^[24]。虽然尚未見到更多的类似报导, 不过从这些結果与我們的实验結合起来共同考虑, 使我們相信三价銻螯合物在体内都会有不同程度的改变。

关于血液中銻所存在的形式, 我們认为: 氨基酸如半胱氨酸, 多肽如谷胱甘肽以及某些蛋白質等, 均会与銻結合形成相应的銻化物。血液中的某些羧基酸如乳酸、柠檬酸等亦有可能与銻螯合^[25,26], 以及其它能与銻螯合或結合的物质均有这种可能。当然这也并不排除銻剂本身尚有部分保持着原来的形式。当銻剂进入血液后, 除不断排泄和改变外, 其形式还将决定于血液中存在的相关物质及其所处的环境等。

最后,我們大胆地提出一个簡單的方程式来表示在一定的条件下,銻在血液中存在的形式及对銻有螯合或結合作用的葯物的解毒机制:



Sb-C 代表三价銻螯合物; C 代表三价銻螯合物中螯合銻的非銻部分; $\text{C}_1, \text{C}_2, \text{C}_3 \cdots \text{C}_n$ 分别代表能与銻螯合的或形成某种銻化物的各种其他物质(包括机体内存在的有关物质)。

这是一个动态平衡的方程式,故“ \rightleftharpoons ”两边的各种物质在血液中都表示同时存在。血液中有些物质是会不断改变的,故反应可以从左向右,亦可从右向左进行。

在上述方程式中可以看出:如果血液中没有其它外物加入,则在某一特定的条件下,銻将有部分与机体中的某些能与銻螯合或形成某种銻化物的重要物质結合,这将影响机体的正常机能。如果加入某种解毒葯如 C_1 , 而 C_1 螯合銻的能力极强或量较多,则銻将会减少与机体中那些物质螯合或結合,从而解除了銻对机体的某种程度的毒性。至于 C_1 本身对机体的毒性是值得重视的,这里只讨论两点:如果 C_1 对宿主的毒性大,其本身虽有螯合銻的能力,但对宿主并无多大好处;二巯基丙醇就是例子。如果 C_1 只对寄生物有作用或促进寄生物对銻的吸收等,就有可能显出增加疗效的作用。这也可以部分地解释在等毒性的基础上三价銻螯合剂的不同疗效。

致謝 本文承丁光生和毛守白两教授审阅,提供宝贵意见,特此志謝。

参 考 文 献

- [1] 梁猷毅、朱巧贞、池志强、曾衍霖、丁光生:五种葯物对吐酒石毒性及疗效的影响,生理学报,1956, 20(3), 133—143.
- [2] 梁猷毅、朱巧贞、曾衍霖、丁光生: BAL-glucoside 及二巯基丁二酸钠对吐酒石的解毒作用,生理学报,1957, 21(1), 24—32.
- [3] Magrini, C.: Influence of an Excess of the Complex-former on the Pharmacological Action of Fuadin, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1941, 16, 265—67; *C. A.*, 1946, 40, 6158³.
- [4] Magrini, C.: A New Antidote for Tartar Emetic, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1941, 16, 759—61; *C. A.*, 1946, 40, 6158⁴.
- [5] 王根法、席裕瑞:二磺酸钠儿茶酚及其钠盐对酒石酸銻钾毒性及疗效的影响,药化学报,1962, 2(5), 304.
- [6] 池志强:二巯基丙磺酸钠对吐酒石之解毒作用,生理学报,1958, 22(4), 323.
- [7] 黄伟新、江绍基、潘孺孙、俞国瑞、陆正伟、徐家裕、高伟士:阿託品对酒石酸銻钾所致心律紊乱之治疗及其作用机制,中华内科杂志,1958, 6(1), 1.
- [8] 陈彦裕、王豫康:阿託品治疗酒石酸銻钾所致中毒性心律紊乱的疗效初步报告,中华内科杂志,1958, 6(1), 9.
- [9] 梁猷毅、曾衍霖、朱巧贞、丁光生:普鲁卡因和吐酒石的合併治疗,生理学报,1957, 21(1), 19—23.
- [10] 俞德章、方瑞英、任熙云:抗甲状腺葯物对于銻剂的解毒作用,浙江医学院学报,1958, 1(1), 11.
- [11] 俞德章、陈志康、方瑞英:硫氧嘧啶对于酒石酸銻钾急性中毒的保护作用,生理学报,1954, 19(2), 137—142.
- [12] 庞叔薇、陆明廉:4,5-二巯基荧光黄作銻的比色测定,化学学报,1957, 23(2), 117.
- [13] 骆嘉理、席裕瑞:生物组织中微量銻的比色测定,药化学报,1964, 11(7), 501—506.
- [14] Ma, T. S. and Zuazaga, G.: Micro-Kjeldahl Determination of Nitrogen, *Indust. & Engineer. Chem.*, 1942, 14, 280.
- [15] 朱巧贞、梁猷毅、陶正琴、丁光生: Sb-58、Sb-126 与 TWSb 的毒性、疗效及銻的分布和排泄,药化学报,1959, 7(8), 320.
- [16] 中央卫生研究院华东分院:葯物对于小白鼠及家兔血吸虫病的疗效比较,1954 年年报, 5—16页.
- [17] 梁猷毅、沈美玲、陈思鸿、丁光生:二巯基丁二酸钠对吐酒石分布、排泄及疗效的影响,生理学报,1957, 21(2), 235—243.

- [18] 朱秀媛、吕式琪、宋振玉: 二巯基丁二酸钠对三价葡萄糖酸锑胺毒性及代谢的影响, 生理学报, 1958, **22**(2), 137—141.
- [19] 郭纲缓、朱秀媛、宋振玉: 三价葡萄糖酸锑胺对不同营养状况小白鼠的毒性及对组织巯基含量的影响, 生理学报, 1959, **23**(4), 259.
- [20] Chen, G., Geiling, E. M. K., and MacHatton, R. M.: The Effect of Cysteine on the Trypanocidal Activity and Toxicity of Antimonials, *J. Infect. Dis.*, 1945, **76**(2), 152—154.
- [21] Bahner, C. T.: Localization of Antimony in Blood, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 1954, **86**, 371—373.
- [22] Goodwin, L. G. and Page, J. E.: An Note on the Fate of Stibophen in the Body, *Biochem. J.*, 1943, **37**, 482.
- [23] 曾衍霖、张昌绍: 酒石酸锑钾在体内的分解, 药学报, 1963, **10**(9), 519.
- [24] Goodwin, L. G. and Page, J. E.: A Study of the Excretion of Organic Antimonials Using a Polarographic Procedure, *Biochem. J.*, 1943, **37**, 198—209.
- [25] Mohanty, B. C. and Pani, S.: Lactate Complex of Trivalent Antimony, *J. Indian Chem. Soc.*, 1954, **31**, 593.
- [26] Das, R. and Pani, S.: Citrate Complex of Trivalent Antimony, *J. Indian Chem. Soc.*, 1955, **32**, 537.

STUDIES ON MECHANISMS OF ACTION OF CERTAIN ANTIDOTES AGAINST TRIVALENT ORGANIC ANTIMONIALS AND ON THE FATE OF ANTIMONY IN THE BLOOD

LOH CHIA-LI AND CIE YU-RAI

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

ABSTRACT

It has been shown that when tartar emetic (TE) is mixed with one of the 2 well-known antidotes, sodium 1,2-dihydroxy benzene 3,5-disulphonate (SDD) or sodium dimercaptosuccinate (SMS), fouadin and sodium antimonyl dimercaptosuccinate will be formed, and that, when TE is mixed with sodium gluconate, cysteine or EDTA, the corresponding antimonials will be formed. On the other hand, if fouadin, sodium antimonyl dimercaptosuccinate, sodium Sb^{III} -gluconate, Sb^{III} -cysteine, or Sb^{III} -EDTA is separately added to a solution of tartrate, TE will also be formed in various amount.

The *in vitro* effects of TE and fouadin on survival of schistosomes in Tyrode's solution were studied. The antischistosomal activity of the antimonials were reduced by adding SDD, cysteine, sodium gluconate, sodium citrate or sodium tartrate. On the other hand, these drugs were shown to prevent the Sb of TE from combining with the blood cells. SMS or SDD was shown to be able to "rob" the Sb which already combined with the blood cells or schistosomes.

When SDD and TE (molecular ratio, 2:1) were injected to the same mouse intraperitoneally, the acute LD_{50} was 32.1 mg/kg. When fouadin was administered alone, its acute LD_{50} was 32.2 mg/kg.

These results revealed that the mechanisms of antidotes against antimonials were to become the corresponding antimonials and to "rob" the Sb in TE or in tissues. On account of the fact that cysteine, glutathione, proteins or enzymes containing sulphhydryl groups and certain hydroxylic acids, such as lactate and citrate, etc., were found to exist in blood or tissues, these compounds may chelate with the Sb in antimonials. Therefore, the forms of Sb in the blood are to be decided by various relative materials and conditions.