

# 六烷醣酸銻(三價)鉀及鈉對於小白鼠 體內日本血吸蟲的作用

## (日本血吸蟲實驗治療研究之三)

楊惠中 姜博仁 宮昌華 湛崇清 毛守白

(中央衛生研究院華東分院蠕蟲室)

### 一. 引言及文獻簡述

文獻中關於血吸蟲病的動物實驗治療尚不甚多。就日本血吸蟲病而言，福斯脫及梅萊尼二氏(Faust & Meloney, 1924<sup>[1]</sup>)用吐酒石治療二犬，李宗恩氏(1932)<sup>[2]</sup>用吐酒石治療 7 兔，福安定治療 8 兔，許雨階氏(1934)<sup>[3,4]</sup>用福安定治療 15 兔；但所用的動物為數極少，感染及觀察的方法亦較簡單。至 1946 年班及海斯東二氏(Bang & Hairston)<sup>[5]</sup>作較廣泛的研究，所用實驗動物共有 5 種(以荷蘭豬為主)，試用的藥物計有吐酒石、硫代蘋果酸銻鉀(Anthiomaline)福安定、紐司登(Neostam)、吐根素及福安定加吐根素。研究結果，證明三種三價銻製劑效果較好，在動物體內首先影響雌蟲的卵黃腺、卵巢、並使成蟲萎縮；對於雄蟲的睪丸亦有相當影響，但必需延長治程增加總劑量，否則血吸蟲能於治療完畢後漸漸恢復所受損害，繼續排卵。

1950 年瓦生及潑林格耳二氏(Watson & Pringle)<sup>[6]</sup>以及挨爾方及泰拉脫二氏(Erfan & Talaet)<sup>[7]</sup>分別報告用三價葡萄糖酸銻鈉治療埃及的血吸蟲病患者，前者用每日 180 毫克量作靜脈注射於 5 例年齡在 18—45 歲之間的男性病人，連續注射 6 天，經 3 月後觀察，尿內蟲卵絕跡，故認為全愈；後者以相同劑量(每 60 公斤體重注射 6% 溶液 3 毫升)治療病人 30 例，連續注射 6 天，一至二個半月後觀察有 8 例繼續排出活的蟲卵，5 例僅有死卵，其餘 17 例無蟲卵。另有 6 例經

以同樣劑量連續注射 12 天，一至三月半後觀察，3 例有死卵，3 例無蟲卵。所實驗的 36 例中，33 例無不良反應，2 例於第四第五日有嘔吐，1 例於三日有蕁麻疹，但於 24 小時後即告消失，故認為葡萄糖酸銻(三價)鈉對於血吸蟲病的療效頗有研究的價值。

王筠默氏(1952)<sup>[8]</sup>比較數種三價銻劑對於小白鼠的毒力，發現百分五十的致死量：葡萄糖酸銻鈉(上海信誼藥廠出品)，含銻量為 34.1，與酒石酸銻鉀含銻量僅 13.7，毒性的比較為 1:2.5，說明前者用含銻量多而毒力小。

1951 年婆依亭及彼得斯二氏(Bueding & Peters)<sup>[9]</sup>於發現維生素戊(即  $K_3$ ) 在動物體外能抑制曼氏血吸蟲的葡萄糖代謝之後，報告維生素戊在動物體內並無直接殺蟲作用，但能提高銻劑(福安定)的功效。

1952 年春山東新華藥廠送來六烷醯酸銻(三價)鉀及鈉鹽樣品數批，囑為試驗療效。根據國外試用及國內毒力試驗的結果，本院認為該類藥物的動物實驗治療研究完全合於目前需要，遂於接受。試驗至 1952 年底已告一段落，茲將試驗方法及結果報告於後。

## 二. 試驗方法

1. 藥品：六烷醯酸銻鈉，批號為“S<sub>3</sub>”，據該廠所告，含銻達 42.09%，鉀鹽批號為“20”，含銻 42.58%，對小白鼠的耐量俱為每 20 克體重 6 毫克。二藥均為白色粉劑，於臨用前以無菌生理鹽水配成 0.1% 溶液，不再加熱滅菌。

2. 接種：以尾蚴逸出法逸出的尾蚴，用腹部感染法接種 20 克左右的小白鼠，每鼠接種 50 個，感染方法詳載實驗治療研究的第二部分(許，毛，1952)<sup>[10]</sup>，每組 15—20 頭，以 10 頭作治療，其餘作對照，編號分別飼養。

3. 治療：根據過去經驗，小白鼠於接種日本血吸蟲尾蚴後 40 日，日本血吸蟲均已成熟產卵，肝臟亦已發生病理變化，故即於此時期開始治療。治療前禁食數小時，稱其體重，作為給藥標準，並為治療前後體重增減的比較。藥液作腹腔注射，注射後立即予食。所用劑量，按每 20 克體重毫克量計算，有下列數種：

6×0.2 即每日用藥 0.2 毫克，作一次注射，連續注射 6 日的簡稱(下做此)。10×0.2；6×0.4；10×0.4；6×0.6；10×0.6；15×0.6；6×0.8；10×0.8；6×1.0；及 10×1.0。

另有數組除注射銻劑外並兼口服維生素戊( $K_3$ )，每日一次，每次 0.04 毫克。

凡同一來源的尾蚴所感染的小白鼠，即同一編號，而以甲、乙、丙等區別同號內不同的治療方法。

4. 解剖：感染日本血吸蟲的小白鼠於治療完畢後分批於7天及1月後觀察療效，測定體重後，用醚麻醉剖腹，取出腸系膜、門靜脈及肝臟，檢取血吸蟲計數，注意蟲的活動情形。檢獲的日本血吸蟲成蟲經固定後用胭脂紅染色，觀察其大小及生殖系統的變化，與對照組進行比較。生殖系統的變化，無論其為雄性或雌性，規定正常者為“0”（圖1, 1及圖2, 1）；睪丸及卵巢萎縮染色較淺，子宮內蟲卵減少者為“1”（圖1, 2及圖2, 2）；睪丸，卵巢染色淺而有顯著萎縮，子宮內僅有極少數蟲卵者為“2”（圖1, 3及圖2, 3）；睪丸染色極淺，幾乎不能辨認，卵巢僅有遺痕，子宮內無蟲卵者為“3”（圖1, 4及圖2, 4），組內各蟲所起的變化，按上述標準分別記錄，然後將記錄下的變化結果平均作為該組的退化指數。例如表1組VIII解剖時共有3鼠，共有雄蟲26條，雌蟲11條；雄蟲生殖系統退化情形：正常者6，退化度“1”者12，“2”者5，“3”者3，平均為1.2；雌蟲生殖系統退化情形：正常者1，退化度“1”者9，“2”者1，平均為1.0。故經 $6 \times 0.4$ 的劑量治療後雄蟲及雌蟲的退化指數分別為1.2及1.0。我們認為退化指數可以補治療指數的不足，對於比較各種藥物的初步療效極有幫助。

由於每鼠所接種的尾蚴一律為50，故每組平均蟲數加倍，即得百分率，這一百分率，對於對照組而言，表示尾蚴能發育為成蟲的情形，故稱為發育率。對於治療組而言，在有效劑量下，部分血吸蟲被殺死，平均蟲數少於對照組，檢獲的蟲數表示未被藥物殺死的情形，故稱為餘生率，餘生率愈小，表示愈接近有效痊愈劑量。

### 三. 試驗結果

鈉鹽共試驗12批，鉀鹽共26批，結果見表1及表2：

根據試驗結果，提出如下的意見：

1. 治療完畢解剖時的觀察：鈉鹽組（表1）治療後的死亡情形超過鉀鹽組，前者治療組共有小白鼠99隻，注射完畢觀察時僅餘25隻，死亡率為74.7%，試驗鉀鹽組的治療組共用小白鼠230隻，注射完畢觀察時尚有129隻，死亡率為43.0%。

2. 治療後7天的觀察：

(1)  $6 \times 0.4$  毫克的劑量(表 2, 組 V 及表 1, 組 VIII): 已可使血吸蟲的生殖系統發生形態上的變化, 同時蟲體亦較正常者為小。

(2)  $10 \times 0.6$  毫克的劑量(表 2, 組 XVII): 此組所解剖 7 鼠中, 有二鼠未查見成蟲, 而肝臟有蟲卵引起的病理變化, 說明此二鼠已獲痊愈。

(3)  $10 \times 0.8$  毫克(表 2, 組 XIX (乙) 及表 1, 組 XX (甲)) 或  $15 \times 0.6$  毫克的劑量(表 2, 組 XXIII 及表 2, 組 XXXV): 各該組的各種變化更為顯著, 蟲數較對照組已顯著減少, 蟲體亦大大地萎縮, 僅有正常的  $1/2 - 1/3$  大小, 部分蟲體的腸支膨脹扭曲, 此種蟲體萎縮與腸支膨脹扭曲現象, 與培養後二星期至四星期的成蟲相似(姜博仁, 1952)<sup>[11]</sup>。同時生殖系統發生高度退化, 雌蟲的卵黃腺缺乏明顯的構造, 卵巢內卵細胞退化為少數顆粒, 子宮內空無蟲卵; 雄蟲辜丸發生中度以上的退化, 精細胞部分被破壞。

3. 治療後 1 月的觀察: 上述變化, 多告消失, 血吸蟲多已復原, 僅  $6 \times 1.0$  毫克的劑量(表 2, 組 XXIX 及 XXX) 所治療的 13 鼠中有 5 鼠查無雌蟲而肝臟有蟲卵引起的病理變化; 又  $15 \times 0.6$  毫克的劑量二組(表 2, 組 XXV 及組 XXXVI) 一組內所餘的一鼠解剖後發現雄蟲 2 條, 但肝臟有蟲卵所引起的病理變化, 證明並非單性感染, 另一組內所餘的 5 鼠, 3 鼠僅有雄蟲, 而肝臟均有蟲卵, 另 2 鼠也僅查見雌蟲 1 條及 2 條, 似可證明此劑量已接近痊愈量。惜藥品日久, 粉末成塊, 可能成份已有變化, 致用更大劑量後(表 2, 組 XXXIII 及組 XXXIV) 結果反不如以前的為佳。否則如藥末新鮮,  $15 \times 0.6$  毫克的劑量效果可能更為良好。

#### 四. 討論及結論

此次試驗六烷醯酸銻(三價)鈉及鉀鹽在小白鼠體內殺滅日本血吸蟲的作用, 劑量方面分每 20 克體重用藥 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 毫克 5 種, 治程方面又分 6 針、10 針、及 15 針三種, (均用腹腔注射, 每日 1 次), 部分試驗且並用口服維生素戊 ( $K_3$ )。結果證明:

1. 六烷醯酸銻鉀鹽及鈉鹽的功效, 未見有何區別, 但毒性似以鈉鹽為高。
2. 六烷醯酸銻對血吸蟲的生殖系統影響很大, 生殖系統退化後蟲體亦隨之萎縮, 但如劑量不足, 一月後蟲體及生殖系統可以恢復。

3. 每 20 克體重 0.2 毫克, 連續注射 10 日或 0.4 毫克連續 6 日的劑量, 不能殺滅在小白鼠體內的日本血吸蟲。

4. 0.4 毫克連續 10 日或 0.6 毫克連續 6 日的劑量能殺滅部分的血吸蟲。

5. 0.6 毫克連續 10 日的劑量已可治愈部分小白鼠，鼠體內未發現成蟲而肝內有蟲卵，證明成蟲已被消滅。

6. 雌蟲對於銻劑較雄蟲敏感，生殖系統的退化，蟲體的萎縮以及死亡等情形較雄蟲為顯著。

7. 維生素戊 ( $K_3$ ) 的作用，如以表 2，組 XXI 與組 XXII 對比，似乎證明加用維生素戊 ( $K_3$ ) 後療效更顯，不僅蟲數較少，且有二鼠未發現成蟲，但肝臟內有蟲卵，顯示並非感染結果陰性。可是其餘幾組的對比，未能相同，且有相反的結論。故認為在我們試驗的情形下，加服維生素戊 ( $K_3$ ) 並未能增加銻劑的療效。

本次試驗，雖能作出如上的結論，但由於試驗後期藥樣改變，不悉是否變質，未敢繼續試驗，致若干問題，未能深入探討。試驗中發現  $15 \times 0.6$  的效果最為顯著，但事實上用新鮮藥未配製的  $10 \times 0.6$  劑量，治療後 7 日解剖，7 鼠中已有 2 鼠完全治愈(表 2，組 XXII)，說明  $15 \times 0.6$  毫克的劑量，如不受藥末變化的影響，效果可能更好。由於相同原因在本試驗中雖發現  $15 \times 0.6$  (總劑量為 9.0) 的效果超過  $10 \times 1.0$  (總劑量為 10.0)，但未敢斷定小劑量多次注射法一定優於大劑量少次注射，尚待日後繼續研究。

## 五. 摘 要

本文報告用六烷醯酸銻(三價)鉀及鈉治療人工感染的小白鼠，結果以 20 克體重每日給藥 0.6 毫克，連續注射 15 針的效果最佳，此劑量已接近痊愈劑量。

## 參 考 文 獻

- [1] Faust, E. C. And Meloney, H. E., Studies on Schistosomiasis japonica. *Amer. J. Hyg. Monogr.* Series No. 3, 1924.
- [2] 李宗恩, Treatment of Schistosomiasis japonica with Faudin in Experimentally Infected Rabbits. *Chinese Med. J.* 1932, **46** 1169-1178.
- [3] 許兩階, Treatment of Schistosomiasis japonica with Concentrated Faudin. A Preliminary Report, Trans. 9th Congress. *F.E.A.T.M.*, 1934, **1**, 535-541.
- [4] 許兩階, Concentrated Faudin in Treatment of Schistosomiasis japonica in Rabbits. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1934, **32**, 520-522.
- [5] Bang, F. B. and Hairston, N. G., Studies on Schistosomiasis japonica. IV Chemotherapy of Experimental Schistosomiasis. *Amer. J. Hyg.*, 1946, **44**, 348-366.
- [6] Watson, J. M. & Pringle, G., Clinical Investigations on the Chemotherapeutic Treatment of

- Urinary Bilharziasis. Part I—Intravenous Trivalent Sodium Antimony Gluconate. 1950, *J. Trop. Med. & Hyg.*, **53**, 233-238.
- [7] Erfan, M. and Talact, S., Trivalent Sodium Antimony Gluconate in the Treatment of Schistosomiasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 1950, **44**, 123-126.
- [8] 王篤默, 銻劑之毒性, 耐量及解毒藥之研究, 中華醫學雜誌, 1952, **38**, 123—129。
- [9] Bueding, E. & Peters, L., Effect of Naphthoquinones on *Schistosoma mansoni* in Vitro and in Vivo., *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **101**, 210-229.
- [10] 許學積, 毛守白, 日本血吸蟲尾蚴感染小白鼠試驗, 華東衛生, 1952 13—15。
- [11] 姜博仁, 日本分體血吸蟲之培養, 華東衛生, 6—12。

## TREATMENT OF EXPERIMENTAL SCHISTOSOMIASIS

### III. Trivalent sodium and potassium antimony gluconates in the treatment of experimental schistosomiasis in mice

YANG HUEI-CHANG, CHIANG PO-JEN, KUNG CHONG-HUA,  
CHIAN CIUNG-CHING and MAO SHIU-PA

*Department of Helminthology, Central Institute of Health, Hua-Tung Branch, Nanking*

Sodium and Potassium antimony gluconates prepared by Hsing Hua Pharmaceuticals manufacturers have been examined for their effect on experimental schistosomiasis in white mice. According to the manufacturers, the sodium salt, lot S<sub>3</sub>, contained 42.08% antimony, and the potassium salt, lot No. 20, contained 42.58%. Solutions in concentration of 0.1% were prepared by dissolving the powder in normal saline, and were given in different amounts to white mice of 20 gm. body weight previously infected with 50 cercariae for each animal. The amount of drug given varied from 0.2 mgm daily for each animal for 6 days, or 0.6 mgm daily for 15 days, to as much as 1 mgm daily per animal for 10 days. Some of the lots were simultaneously given daily 0.04 mgm of Vitamin K<sub>3</sub> together with the antimony salt. The results were assessed by the number of worms found at the end of the course of treatment, the percentage of adult worms noted, and by the change in the genital organs of the adult worms found in the treated animals as compared with those found in the controls. Altogether 99 mice were used for the sodium salt, but 74 died before the end of treatment was completed, leaving only 25 animals for examination and comparison. On the other hand, 230 mice were used for the potassium salt, and 129 survived for comparative study. Thus it was clear that the sodium salt was more toxic for white mice, but its effect on the worms was not more marked.

As it was presented in the tables, trivalent antimony gluconates not only produced marked atrophy of the genital organs of the schistosoma worms, but also effect the worm as a whole. However, if the dose employed was not large enough, both the worms and the genital organs could recover completely to the pretreatment stage. The authors concluded that 0.6 mgm of the potassium salt given consecutively for 15 days reinforced in some instances with vitamin K<sub>3</sub> seemed to produce the best results in experimental therapy. However, further studies are necessary before it is possible to determine whether smaller doses for longer duration may be just as effective.

表 1 六烷醇酸銨 (三價) 鈉對小白鼠體內日本血吸蟲的作用

組 別	劑 量 每20克體重/毫克量	隻 數	解剖日期	隻 數	解剖平 均體重 (克)	平均蟲數	雌生及發 育百分率	生殖系統退化指數	備 註
VII	6×0.2	10	7日	1	-0.5	21.0	42.0	♂=0;	
		2		2		30.5			
IX	10×0.2	10	7日	1	-1.5	36.0	72.0	♂=0.7;	
		4		4		31.8			
XV	10×0.2	10	1月	1	-2.0	22.0	44.0	♂=0.06;	
		7		7		25.3			
VIII	6×0.4	10	7日	3	-1.9	18.0	36.0	♂=1.2;	
		3		3		27.7			
X	10×0.4	10	7日	3	-0.6	23.7	47.4	♂=1.9;	
		1		1		33.0			
XVI(甲)	10×0.4	10	1月	2	-1.0	11.5	23.0	♂=0;	
		3		3		23.3			
XI	6×0.6	10	7日	3	-2.8	28.0	56.0	♂=1.87;	
		7		7		22.7			
XVI(乙)	10×0.6	5	7日	1	-0.5	9.0	18.0	♂=3;	
		3		3		23.3			
XVII(甲)	6×0.6	10	1月	3	-1.3	27.3	54.6	♂=0.2;	
		4		4		29.5			
XVIII(乙)	6×0.8	4	7日	3	-3.1	22.5	44.0	♂=1.2	
		4		4		29.5			
XX(甲)	10×0.8	5	7日	1	-6.0	12.0	24.0	♂=2.1;	
		4		4		26.0			
XX(乙)	10×0.8	5	1月	3	+2.0	15.0	30.0	♂=1.7;	
		4		4		26.0			

表 2 六烷醇酸錫(三價)鉀對小白鼠體內日本血吸蟲的作用

組	別	劑量 每20克體重/毫克量	隻數	解剖日期	隻數	解剖平均體重 (克)	平均蟲數	雌及發育百分率	生殖系統退化指數	備註
III	治療組	6×0.2	10	7日	10	-1.0	15.0	30.0	♂=0;	
	對照組		3		3		19.0			
VI	治療組	10×0.2	10	7日	3	-1.3	27.7	55.4	♂=0.6;	
	對照組		4		4		32.5			
XII	治療組	10×0.2	10	1月	4	-0.8	22.7	45.4	♂=0;	
	對照組		1		1		34.0			
V	治療組	6×0.4	10	7日	7	+0.9	20.0	40.0	♂=1.3;	
	對照組		2		2		17.5			
XIII(甲)	治療組	10×0.4	1	7日	1	-3.3	23.0	46.0	♂=1.8;	
	對照組		2		2		31.5			
XIII(乙)	治療組	10×0.4	10	1月	3	+1.7	20.0	40.0	♂=0.2;	
	對照組		2		2		31.5			
IV	治療組	6×0.6	5	7日	1	-1.5	16.5	33.0	♂=0.9;	
	對照組		2		2		14.5			
XIV	治療組	6×0.6	10	1月	4	+2.2	20.0	40.0	♂=0.4;	
	對照組		2		2		34.0			
XVIII	治療組	10×0.6	8	1月	3	-0.5	3.0	6.0	♂=1;	
	對照組		5		5		11.4			
XIX(甲)	治療組	6×0.8	5	7日	3	+2.3	11.7	23.4	♂=1.1;	
	對照組		3		3		30.3			
XIX(乙)	治療組	10×0.8	5	7日	1	-1.5	12.0	24.0	♂=2.4;	
	對照組		3		3		30.3			
XIX(丙)	治療組	10×0.8	5	1月	2	+0.5	10.5	21.0	♂=1.6;	
	對照組		3		3		30.3			



XXI	治療組 對照組	10×0.6	10 4	7日	9 4	-1.4	17.2 16.0	34.4 32.0	♂=1.77; ♀=3;	2鼠未查見成蟲而肝藏有蟲卵變化。
XXII	治療組 對照組	10×0.6+Vks	10 5	7日	7 5	-2.0	10.0 21.2	20.0 42.4	♂=1.25; ♀=3;	
XXIII	治療組 對照組	15×0.6	10 6	7日	8 6	-2.3	7.0 20.0	14.0 40.0	♂=2.27; ♀=3;	
XXIV	治療組 對照組	15×0.6+Vks	10 6	7日	6 6	-0.9	14.1 19.1	28.2 38.2	♂=2.6; ♀=2.8;	
XXV	治療組 對照組	15×0.6	11 3	1月	1 3		2.0 34.0	4.0 68.0	♂=1.5; ♀=無	肝有蟲卵
XXXVI	治療組 對照組	15×0.6+Vks	10 7	1月	5 7	+0.9	7.6 21.3	15.2 42.6	♂=0.24; ♀=0	5鼠中3鼠祇有♂蟲而肝有蟲卵,另2鼠♀蟲亦祇有1及2枚。
XXVII	治療組 對照組	6×1.0	10 1	7日	10 1	-2.7	14.9 35.0	29.8 70.0	♂=0.7; ♀=3;	
XXVIII	治療組 對照組	6×1.0+Vks	9 4	7日	8 4	+4.4	17.1 16.2	34.2 32.4		單性感染
XXIX	治療組 對照組	6×1.0	10 4	1月	8 4	-3.0	7.5 16.0	15.0 32.0	♂=0; ♀=0.06;	2鼠無♀蟲,而肝有蟲卵引起的變化。
XXX	治療組 對照組	6×1.0+Vks	10 2	1月	5 2	±	6.8 15.5	13.6 31.0	♂=0.8; ♀=0;	3鼠無♀蟲,而肝有蟲卵引起的變化。
XXXI	治療組 對照組	10×1.0	11 4	7日	5 4	-3.5	8.8 26.0	17.6 52.0	♂=1.56; ♀=3;	1鼠無♀蟲而肝有蟲卵引起的變化。
XXXII	治療組 對照組	10×1.0+Vks	10 3	7日	7 3	+4.3	9.3 20.3	18.6 40.6	♂=1.3; ♀=2.4;	
XXXIII	治療組 對照組	10×1.0	10 4	1月	5 4	+1.0	4.0 15.3	8.0 30.6	♂=0.3; ♀=1;	2鼠無♀蟲,而肝有蟲卵引起的變化。
XXXIV	治療組 對照組	10×1.0+Vks	10 7	1月	3 7	+0.7	11.3 21.6	22.6 43.2	♂=0.97; ♀=1.5;	