

编号: 0145

内 部

科学技术成果报告

抗矽—14(磷酸喹啉)的研究

科学技术文献出版社

科学技术成果报告

抗矽—14(磷酸喹啉)的研究

(内部发行)

编者: 中国科学技术情报研究所

出版者: 科学技术文献出版社

印刷者: 中国科学技术情报研究所印刷厂

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

开本: $787 \times 1092^{1/16}$ 印张: 1 字数: 22.4千字

1980年4月北京第一版第一次印刷

印数: 1—2,220册

科技新书目: 157—29

统一书号: 14176·38 定价: 0.20元

5.209 0145

目 录

前言.....	(1)
一、磷酸喹啉的合成路线、质量标准及制剂.....	(1)
二、动物实验性矽肺的研究.....	(3)
三、磷酸喹啉的临床应用.....	(8)
四、讨论.....	(12)
五、结论.....	(13)
六、主要参考资料.....	(13)

抗矽—14(磷酸喹啉)的研究

全国“抗矽—14”科研协作组

主要研究单位：上海医药工业研究院、上海市劳动卫生
职业病防治所，湖北省卫生防疫站，第
二军医大学

前 言

矽肺是粉尘作业人员的一种常见职业病，危害严重。过去国内外对治疗矽肺的药物虽进行了长期的研究，但未找到满意的药物。1973年上海医药工业研究院在药物筛选中，发现磷酸喹啉（代号抗矽—14）对大白鼠实验性矽肺有治疗效果。于1974年6月由石化部、卫生部和煤炭部共同组织全国23省、市、自治区共70余个单位参加矽肺的实验研究和“抗矽—14”的临床试用协作组。

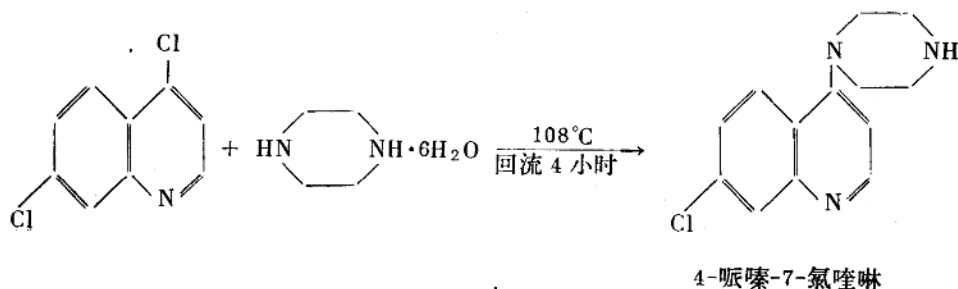
几年来，通过电镜观察，生化、免疫变化和药物机理的研究，以及1254例（不包括预防性服药组358例）矽肺病人的试用结果表明，磷酸喹啉不仅能抑制矽肺的进展，而且对病灶有消散作用，并从X线胸片观察到，好转病例逐年增多。1978年通过鉴定，一致认为磷酸喹啉是目前国内外治疗矽肺较好的药物。该药具有口服方便，副反应小，长效，易于在厂矿推广应用的优点，是目前第一个正式用于治疗矽肺的口服药物。

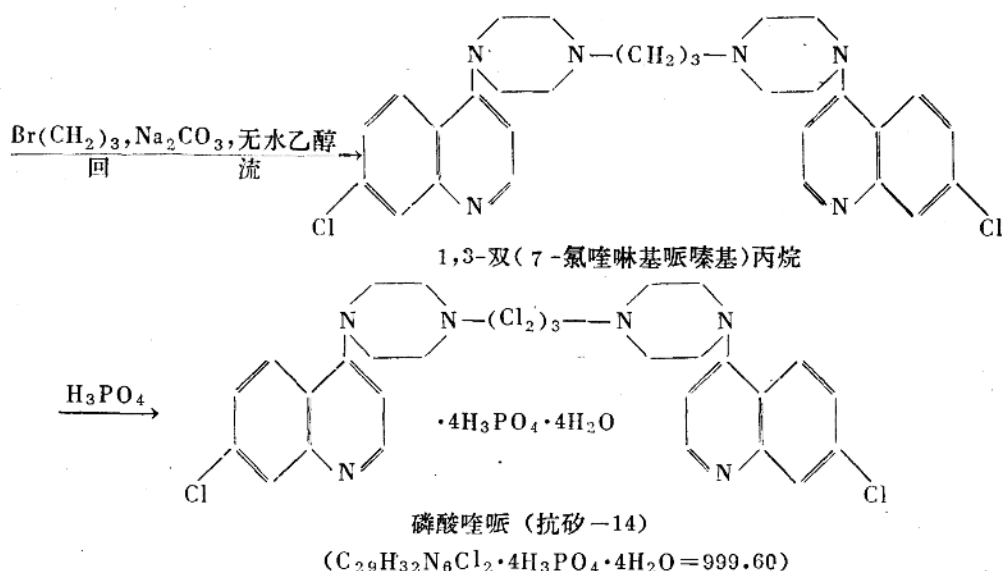
本文综合报道磷酸喹啉的生产、治疗矽肺的实验研究及临床试用情况。

一、磷酸喹啉的合成路线、质量标准及制剂

磷酸喹啉由上海第十四制药厂生产原料，上海第十一制药厂生产制剂。现将其合成路线及制剂，质量标准分述如下：

（一）合成路线：





(二) 质量标准

本品为 1, 3 - (4, 4' 双喹啉 - 7, 7' 二氯喹啉) 丙烷的四磷酸盐, 按干燥品计算, 含 C₂₉H₃₂N₆Cl₂·4H₃PO₄ 不得少于 98%。

性状: 本品为黄色结晶性粉末, 无臭, 味苦, 有吸湿性, 见光易变色, 在水中微溶, 在热水中(约 90℃) 易溶, 在盐酸中极易溶解, 几乎不溶于氯仿、无水乙醇等有机溶剂。

熔点: 本品的熔点为 247~250℃, 熔融时同时分解。

吸取系数: 精密称取本品, 制成浓度约为 0.001% 的 N/10 盐酸溶液, 用分光光度计测定 220~370mμ 之间的光密度。在波长 226±1mμ, 240±1mμ 及约 349mμ 处具有吸收峰。在波长 240±1mμ 处的吸收系数 (E_{1cm}^{1%}) 应为 536~575, 在波长 349mμ 处的吸收系数应为 347~373。

鉴别: 1. 取本品 5mg 加蒸馏水 3ml, 加热溶解。取此溶液 1ml 加硫氰化铵试液 5ml, 即发生白色浑浊或沉淀。取清液 1ml 加重铬酸钾溶液 1ml, 即发生黄色沉淀。

2. 本品水溶液呈磷酸盐的各种特殊反应。

检查: 酸度: 取本品 1g, 加重新煮沸的冷蒸馏水 40ml, 振摇使它溶解, 测定 pH 值应在 2.5~4.0。

干燥失重: 取本品置 105℃ 地方, 干燥至恒重, 重量减少不得超过 8%。

溴化物: 取本品 0.5g 加蒸馏水 20ml 与 1ml 硝酸加热溶解后, 迅速冷却过滤, 并以蒸馏水洗涤, 合并。加硝酸银试液 1ml 和适量蒸馏水制成 50ml, 摇匀, 置暗处 5 分钟, 如发生混浊, 与标准比不得超过 0.04% (以 20ml 溴化钾溶液制成的对照标准液为准)。

(三) 制剂

本品为糖衣片, 含磷酸喹啉为标示量的 93.9~107.6%。

鉴别: 与磷酸喹啉的鉴别方法相同。

检查: 应符合片剂项有关各项规定。

规格: 0.25g/片糖衣片。

贮藏: 置遮光容器内密闭保存。

二、动物实验性矽肺的研究

上海医药工业研究院、上海劳动卫生职业病研究所、中国医学科学院卫生研究所、武汉医师进修学院、浙江医科大学、武汉医学院卫生系、湖北省防疫站、浙江人民卫生实验院、武汉微生物研究所、天津市职业病防治院、北京市结核病研究所、上海市第二结核病院等十二个单位, 对磷酸喹啉防治矽肺的效果, 作用机理, 对结核的影响等方面进行了大量的动物实验研究工作。所用实验动物(除注明外)大多数为大白鼠。给药方式用灌胃的方法。用非暴露法气管染尘。

(一) 实验性矽肺早期给药观察

动物在染尘后一、二天内给药结果见表1。

表1 磷酸喹啉早期给药对实验性矽肺的疗效

实验单位	组别	动物数	病程(天)	用药剂量(mg)	肺鲜重		肺干重		肺胶原		矽结节分级
					均数	t/c	均数	t/c	均数	t/c	
上海医工院 矽肺组	对照组	6	60	5.0/周×3			0.9696	0.56	96.72	0.58	病灶多融合 病灶散在融合少
	用药组	7									
	用药组	7									
	用药组	5									
上海劳研所 尘肺组	对照组	8	60	5.0/周×3	6.2	0.58			160.4	0.59	8
	用药组	11			3.5				95.9		7-8部分6-7
医科院卫研 所尘肺组	对照组	7	53	5.0/周×3	5.8	0.67	0.9264	0.63	85.59	0.75	II
	用药组	9			3.9		0.5864		68.89		II
浙江卫生实 验院尘肺组	对照组	11	60	2.5/周×3			1.1973	0.59	149.4	0.53	II、III为主
	用药组	20					0.7043		79.47		I、II为主
湖北省“抗 矽-14”协 作组	对照组	5*	180	10/周×2	6.3**	0.88			2140.9	0.84	III级以上。
	用药组	5			6.0				1797.8		35.2:14.3 (130天) 78.7:53.1 (250天)

*所用动物为家兔 **克/公斤体重

从表1可见, 早期给药, 经治疗一段时间后, 给药组的肺鲜重, 干重, 胶原蛋白含量均较染尘对照组为低。从病理形态上看, 一般用药组病变较轻, 个别差异不明显。

动物染尘前预先给药, 同时与早期给药组进行对比。两组染尘后的给药剂量相同, 均为2.5mg/周×3, 其结果见表2。

由表2可见, 虽然两组动物给药时间仅相差3~4天, 但染尘前先给药的一组动物, 各项指标的t/c值有明显下降。这表明, 磷酸喹啉对实验性矽肺具有一定的预防治疗效果。

表2 磷酸哌嗪染尘前与染尘后一天给药的疗效

组 别	动物数	疗 程 (天)	全肺干重 (g)		全肺胶原 (mg)		全肺氨基己糖 (mg)	
			均 值	t/c	均 值	t/c	均 值	t/c
正常对照组	2	75	0.3577	—	40.1	—	3.97	—
染尘对照组	5	75	1.3306	—	116.8	—	12.7	—
早期给药组	6	75	0.5658	0.49	68.10	0.58	6.81	0.54
染尘前给药组	6	75	0.5030	0.38	46.78	0.40	4.58	0.36

注：本组动物于染尘前第2、3天预先给药两次。

(二) 实验性矽肺病后的治疗

本部份实验是在动物染尘造成矽肺一个半月或半年后给药，所得结果见表3。由表3可

表3 磷酸哌嗪对实验性矽肺病后治疗效果

实验 单 位	组 别	动物数	疗 程	剂 量 (mg)	全肺干重 (g)		全肺胶原(mg)		矽 肺 节
					均 值	t/c	均 值	t/c	
上海医 工 院	疗前对照组	5	染尘1、5月后	2.5/周×3	0.9950	0.71	124.7	0.56	Ⅱ ⁺
	疗后对照组	8	开始治疗，治		1.2439		240.1		Ⅱ ⁺ 、Ⅲ
	用 药 组	6	疗3个月。		0.8843		135.2		Ⅱ
	疗前对照组	6	染尘后145天	5.0/周×3	—		156.1	0.62	Ⅲ为主，余
	疗后对照组	10	开始治疗，治		—		202.8		Ⅱ、Ⅳ各半
	用 药 组	7	疗83天。		—		141.9		基本同上Ⅱ Ⅲ为主
上海劳 研 所	疗前对照组	4	染尘2个月后	5.0/周×3	—		116.0	0.61	Ⅲ-Ⅳ
	疗后对照组	8	开始给药，治		—		175.3		Ⅲ-Ⅳ
	用 药 组	12	疗2个月。		—		107.3		Ⅲ
医 科 院 卫 研 所	疗前对照组	6	染尘一个月开	5.0/周×3	0.6324	0.71	76.58	0.93	Ⅱ
	疗后对照组	7	始治疗，治疗		0.8402		77.25		Ⅱ
	用 药 组	10	一个月。		0.5959		71.43		Ⅱ
	疗后对照组	5	治疗2个月	5.0/周×3	1.0871	0.78	123.68	0.68	Ⅱ
	用 药 组	10			0.7968		83.97		Ⅱ
	疗后对照组	7	治疗3个月	5.0/周×3	0.8712	0.86	109.05	0.83	Ⅱ
	用 药 组	8			0.7460		90.36		Ⅱ
浙 医 大	疗前对照组	4	染尘6个月开	10/10无×1	1.38	0.70	227.5	0.94	Ⅲ为主
	疗后对照组	4	始治疗，治疗		1.49		292.5		Ⅳ为主
	用 药 组	6	4个月，停2 个月。		1.04		275.5		Ⅳ为主
浙实 江卫 生院	疗前对照组	23	染尘后4个月	7.5/周×1	1.2387	0.77	331	0.74	Ⅲ、Ⅳ各半
	疗后对照组	11	开始给药，治		1.2699		380		Ⅳ为主
	用 药 组	16	疗4个月。		0.9756		282		Ⅱ Ⅲ Ⅳ
天津职 防 院	疗前对照组	4	染尘后2个月	5.0/周×3	0.8398	0.71	134.3	0.60	Ⅳ
	疗后对照组	12	开始治疗，治		1.0426		206.5		Ⅳ、Ⅲ-Ⅳ
	用 药 组	8	疗2个月。		0.7488		123.0		Ⅲ

见,在染尘后不同时间给药,各治疗组呈一定的疗效。治疗组肺重及肺胶原蛋白含量与疗前染尘相比大致保持原水平或略有下降,与疗后染尘对照组相比平均数值均较低。病理形态方面,治疗组与治疗前染尘对照组相似或较轻,个别未见明显差异。天津职业病防治院观察到,某些结节内胶原纤维呈退行性变化。临床证明治疗较早,用药时间长,则疗效显著。综上所述,磷酸喹哌对实验性矽肺具有控制病情进展的作用,且疗效稳定。

(三) 磷酸喹哌对实验矽肺肺内氨基己糖及脂类含量的影响

已知酸性粘多糖参与人体内胶原纤维的形成,而氨基己糖为其主要结构单位。脂类代谢亦与矽性病变的发展有关。上海医药工业研究院对大白鼠实验性矽肺肺内氨基己糖含量进行了测定,结果见表4。表5为脂类含量的变化。

表4 磷酸喹哌对大白鼠实验性矽肺内氨基己糖含量的变化

组别	动物数	疗程	剂量 (mg)	全肺氨基己糖含量	
				均数	t/c
早期治疗	正常组	60天	1.25/周×1 2.5/周×1 5/周×1	2.51	0.77 0.68 0.61
	染尘对照组			7.54	
	用药组			5.79	
	用药组			5.20	
	用药组			4.56	
病后治疗	疗前对照组	染尘145天后开始治疗,治疗83天。	5.0/周×3	11.84	0.65
	疗后对照组			12.93	
	用药组			8.44	

表5 磷酸喹哌对实验性矽肺内脂类含量的影响

实验单位	组别	动物数	剂量 (mg)	用 药 (天)									备注
				15	30	45	60	75	90	120	180	250	
上海医工院	正常组	2	2.5/周 × 3	30.4	53.9	84.3	93.9	77.4					早期用药全肺总磷脂大鼠
	对照组	4		106.6	310.0	282.0	365.4	285.0					
	用药组	4		109.9	153.9	156.3	176.1	153.6					
	t/c			1 +	0.50	0.55	0.47	0.54					
上海劳研所	对照组	5	5.0/周 × 3	150	399		457.4			302.6			早期用药全肺总脂大鼠
	用药组	5		158	190.9		155.8			122.7			
	t/c			1.08	0.48		0.34			0.45			
湖北省“抗矽-14”协作组	对照组	4—6	10/周 × 2	380.9		499.2		1004.3			598.2	739.7	早期用药磷脂量免
	用药组	同上		434.5		476.2		747.4			453.7	641.6	
	t/c			1.14		0.95		0.74			0.76	0.87	
上海职防院	对照组	7	5.0/周 × 3						358.8				病后用药总脂
	用药组	5							155.8				
	t/c								0.43				

表6 磷酸喹啉对大鼠实验性矽肺血清免疫反应的影响

实验单位	组别	动物数	疗程	剂量 (mg)	琼脂扩散阳性率 %
浙江医科大学	疗前对照组	13	染尘半年	10/10天×1	76.9
	疗后对照组	10	染尘一年		87.5
	用药组	3	半年开始给药用药4个月停2个月		50.0
浙江卫生实验院	正常组	9		2.5/周×3	0
	对照组	12	2个月		100.0
	用药组	30	治2个月		36.6
上海职防院	对照组	8	染尘1及2个月	5.0/周×3	100
	用药组	8	1个月		63.0
	用药组	8	2个月		45.0

表7 磷酸喹啉对大鼠实验性矽肺血清铜兰蛋白活性的影响

工作单位	组别	动物数	疗程	剂量 (mg)	铜蓝蛋白均值 (单位)
浙江卫生实验院	疗前对照组	23	染尘4个月	7.5/周×1	632(553~810)
	疗后对照组	11	染尘8个月		625(523~745)
	用药组	16	4个月开始治疗4个月		557(380~770)
上海职防院	疗前对照组	7	染尘2个月	5.0/周×3	370
	疗后对照组	15	染尘5个月		431
	用药组	12	2个月开始治疗3个月		246

上述结果提示,磷酸喹啉对实验性矽肺内氨基己糖和脂类的增加有明显的抑制作用。上海劳研所比较了每克肺组织中总蛋白,胶原蛋白,磷脂,胆固醇含量发现,对照组与给药组未见明显差别,而给药组的脂类含量按克组织计算则保持在15天的水平。上述结果似乎表明,在一定时期内,在矽肺的病变早期,磷酸喹啉对脂质的抑制较蛋白部份更为明显。

(四) 磷酸喹啉对实验性矽肺血清免疫反应的影响

以矽肺的病鼠肺组织作抗原,制备兔的抗鼠矽肺组织血清,采用琼脂扩散法检查,结果表明,用药组阳性率有明显的下降,指示磷酸喹啉对矽肺发病中出现的免疫反应是有抑制作用的。结果见表6。

(五) 磷酸喹啉对实验性矽肺血清铜兰蛋白的影响

血清铜兰蛋白是一种胺氧化酶,该酶参与胶原纤维的交联作用,在实验性矽肺血清中,该酶的活性往往有所升高,说明胶原蛋白合成代谢活跃。因此,血清铜兰蛋白可用作实验性矽肺进展程度及矽肺患者常用的生化指标之一。浙江卫生实验院及上海劳研所对此指标进行了测定,结果见表7。

上述结果经统计学处理,发现用药组血清铜兰蛋白的活性治疗前和治疗后均有显著差异,显示磷酸喹啉对胶原纤维的生成具有某种抑制作用。

(六) 电镜及肺冲洗细胞的研究

湖北省协作组对磷酸喹啉治疗矽肺的作用进行了较为深入的研究。方法:实验动物为家

兔，染尘量120mg/kg，服药剂量为10mg或50mg/周分别在染尘后15、45、90、180、250天处死动物，进行检查。

结果表明，用药组肺冲洗细胞除180天与染尘对照组相等外，其余各阶段均减少。以染尘250天为例，用药组细胞总数为 9.1×10^7 ，染尘对照组为 21.5×10^7 ；用药组巨噬细胞占总数的3.8%，染尘对照组占6.6%；用药组的吞噬细胞由55.7%下降为32.4%。显示该药物在一定程度上能减轻粉尘引起的细胞性反应。

电镜研究方面：用药组的溶酶体膜的形态与染尘对照组的溶酶体膜未见明显差异，但用药组的溶酶体膜破裂程度比染尘对照组轻。如90天时，对照组56个溶酶体中有17个轻度破裂（30.3%），而用药组18个溶酶体中只有3个轻度破裂（11.6%）。同时用药组180天以前，有较明显地抑制成纤维细胞形成胶原纤维的形态表现。但是经治疗后，用药组与染尘对照组之间未见明显差别。从以上结果初步认为，磷酸喹啉对肺泡巨噬细胞的生成、成熟有一定的抑制，对稳定溶酶体，减轻、减缓巨噬细胞的坏死，亦起一定的作用。对成纤维细胞、胶原纤维的增长，则未见明显影响。

（七）磷酸喹啉对矽肺结核的影响

中国医学科学院卫生研究所和北京结核病研究所，观察了磷酸喹啉、异菸肼单独或合并用药对结核及矽肺合并结核的影响。磷酸喹啉用于结核的大鼠，既未见其治疗作用，亦未见对病变有不良的作用。合并异菸肼用于矽肺结核的大鼠，肺重指数和肺内活菌数较非治疗组略有降低（ $0.1 > P > 0.05$ ），但全肺胶原蛋白含量和病理检查与对照组之间无明显区别。用结核菌感染豚鼠，服用与未服用磷酸喹啉组比较，亦未见药物有治疗或促进结核发展的作用。

（八）磷酸喹啉的毒性及代谢分布

第二军医大学观察了磷酸喹啉对小白鼠、兔、狗、猴等四种动物的急性、亚急性及慢性毒性。

急性毒性实验：小白鼠 LD_{50} 为1.098~1.226mg/kg（碱基，下同）。狗4只，一次灌服200mg（相当于矽肺试治每月剂量的10倍），有一只中毒死亡；一次灌服100mg的9只狗，除1只出现全身震颤外，无一死亡。猴13只灌服200~250mg均无死亡。给药100mg的狗在一个月内的肝（SGPT、BSP滞留量）、肾（BSP滞留量）功能及血象（RBC、WBC、DC）均在正常范围内，心、肝、脾、肾、肾上腺等器官的病理检查均未见异常。给兔静脉注射磷酸喹啉出现血压明显下降（至40mmHg）致死。心电图呈明显变化的累积剂量分别为42.11、45.14、34.46~56.25毫克。但其心血管毒性显著小于氯喹（1:2.5）。

亚急性、慢性毒性实验：狗4只每周灌服100mg/kg（碱基下同），连服14周，总剂量为1400mg。实验中，动物的RBC、WBC、以及BSP和PSP滞留率均无异常。SGPT除一只狗曾4次出现增高外，其余均无异常。停药三个月后全部宰杀，各主要脏器未发现与药物有关的病理变化。6只狗每周给磷酸喹啉25mg，3只狗隔周给相同剂量，连续用药半年，两组动物中均有部分动物一度出现SGPT升高，硫酸锌浊度无改变，但肝脏的病理检查可见小灶性细胞及纤维增生病变，范围局限，分布散在，此变化一般多不至引起肝功能障碍。一般观察中见到两组动物有一只狗一度表现迟钝、动作蹒跚，跳跃时易摔倒，它似与神经—肌肉接头的阻断有关。血象检查发现白细胞总数和中性白细胞减少，即骨髓象未见异常。猴的亚急性、慢性实验与狗基本相似，但较狗的毒性反应为轻。此外，血压和心电图未见异常。

从上述观察结果表明，按目前磷酸喹啉的临床试用剂量每周0.5~0.75mg，连服6个月为一疗程是安全的。

另外还对三种动物（小白鼠、狗、猴）口服防₃（磷酸喹哌加长效磺胺）后肝脏及某些器官进行电子显微镜观察，发现服药后肝、肾、脾、空肠和肾上腺的细胞内均可见到溶酶体甚多，成群，细胞器变化显著。在一般治疗剂量情况下，溶酶体在一个月后基本消失；大剂量组的动物停药三个月后检查，曾发现个别肝细胞全为溶酶体所沾，细胞器消失，细胞趋坏死状态。

应用C¹⁴示踪法观察了磷酸喹哌给小白鼠灌胃后的吸收分布，排泄的动态过程。磷酸喹哌在胃肠道的吸收率24小时达80~90%，吸收后迅速选择性地聚集于网状内皮系统丰富的组织内。给药后8小时内，肝脏的总聚集量可达给予量的1/4左右。药物在体内的消失速度较慢，在肝、血和胆汁中的生物半排期均为9天左右。药物的排泄似以随胆汁排出为主要途径，可能存在着胆肠循环，这可能是延长药物在体内积蓄时间，产生长效的重要原因。此外，在给药后6天内收集小白鼠呼出的气体，未测到有放射活性的CO₂。用药后24小时内排出物的纸层析上只显示一个点，其R_f值接近对照值的标准实验值。因此，初步认为磷酸喹哌在小白鼠体内大部分药物无降解反应，但是否以原型药物排出尚待进一步探讨。

三、磷酸喹哌的临床应用

自1974年起，全国共有50个单位参加了磷酸喹哌的矽肺临床试用。1978年鉴定会上收到的45份报告表明，共对1254例矽肺病人进行了疗效观察。总例数治疗一年以上者952例，其中观察1—2年者435例（45.7%）、2—3年者366例（38.5%）、3年以上者151例（15.8%）；矽肺I期者282例（29.6%）、II期459例（48.2%），III期173例（18.2%）、矽肺合并结核38例（4.1%）。

用药剂量在1975年前为1g/月，以后增至2~3g/月，绝大多数单位每周顿服一次，每次0.5~0.75g，少数单位每10天服一次。一般半年为一疗程，停药一个月后继续服用。选择各期单纯矽肺为主要治疗对象。

（一）疗效观察

1. 症状与体征：

服药后，多数病人的主要症状，如气急、咳嗽、胸闷、胸痛等均有不同程度的好转。好转率在30~70%之间。特别在冬季时感冒减少。肺部体征一般无明显改变。

2. 肺功能检查：

中国医学科学院卫生研究所等五个单位对14例病人进行了治疗前后对比发现，服药二年后平均呼吸阻力，特别是用力呼吸时有所下降，最大呼气流速峰值增高。北京医学院附属三院对11例病人的测定发现，肺活量、最大通气量、第一秒时间的肺活量，在治疗后均有改善。静息通气量治疗前后无明显变化。上海市劳研所10例病人的测定结果，各项指标未见明显改变。

3. X线胸片检查：

X线胸片检查是判断矽肺治疗效果的最主要指标。在治疗一年以上的925例矽肺病人中，有明确疗效评价者910例，其疗效分析结果见表8。其中所列93例好转者，经参加鉴定会的专家、教授和与会代表一致确认，好转者为56例，且从磷酸喹哌试用以来的疗效看，好转病例逐年增多，见表9。好转的56例病例的起效时间、期别与所属工种见表10、11、12。

表8 治疗药一年以上910例病人X线胸片疗效分析

	好 转	稳 定	延 缓 进 展	进 展
例 数	93	611	143	63
%	10.2	67.1	15.7	6.9

表9 历次协作会X线胸片好转病例

	淮南会议(75)	武汉会议(76)	上海碰头会(77)	鉴定会(78)
总 例 数	254	659	681	910
好转例数*	4	16	43	56

* 均系经集体读片一致肯定的病例。

表10 56例X线好转者的起效时间

起效时间(年)	$-\frac{1}{2}$	- 1	$-1\frac{1}{2}$	- 2	$-2\frac{1}{2}$	- 3
好 转 例 数	24	11	16	2	2	1
%	42.9	19.6	28.6	3.6	3.6	1.8

表11 56例X线胸片好转者与期别的关系

期 别	I	II	III	ST	总 计
好 转 例 数	3	16	34	3	56
%	5.4	28.6	60.7	5.4	100
各 期 总 例 数*	282	459	173	38	952
%	1.1	3.8	19.7	7.9	—

* 按一年以上的总病例数计。

表12 56例X线胸片好转者的工种分布

工 种	坑 道	碎 石	喷 砂	掘 进	细 石	其 他
例 数	22	12	2	12	2	6
%	39.3	21.4	3.6	21.4	3.6	10.7

磷酸喹啉起效时间较短,最快的在3个月即初见效果,有42.9%的好转病例在半年内可见好转趋势。随着时间的延长,好转病例逐渐增加,1年半时达95%,此时间可作为设计用药方案时参考。磷酸喹啉对各期矽肺均有一定效果,X线好转病例以Ⅲ期居多,Ⅱ期次之,Ⅰ期较少。主要表现为融合病灶缩小、密度变淡、结节变小稀疏、肺野转清晰等矽肺结核也

见少数病例好转。磷酸喹啉对接触粉尘含矽量较高的工种，如坑道、碎石、掘井等矽肺病人具有较好的疗效。部分单位报道，一些好转病例停药3~6个月后病情又有反复，因此治疗中每一疗程的间隔时间不应过长。

在X线疗效分析中，“稳定”一项包括两种情况，一是治疗前后相应时间内胸片均无明显变化，二是疗前胸片观察到有不同程度进展，而疗后保持稳定。前者难以判明药物作用，而后再一种情况则表明用药后阻抑了病情的进展。因此，为了进一步分析磷酸喹啉对矽肺的疗效，根据治疗前后有对比X线胸片、治疗时间在3年以上、疗前病情进展较快这三项要求对上海劳研所、武汉市职防所、本钢劳研所、武昌造船厂、康山煤矿等单位共142例病例的X线胸片进行了疗效分析。结果见表13。

表13 142例病人治疗三年后的X线胸片分析

		总例数	好 转	延缓进展	稳 定	进 展	备 注
疗前三年	例数	142	0	0	41	101	治疗中有二例 合并结核，占 1.4%。
	%	100	0	0	28.9	71.1	
疗后三年	例数	142	31	36	59	14	
	%	100	21.8	25.3	41.6	9.9	

上述结果表明，在治疗前三年，142例观察对象无一例好转，只延缓进展和稳定者28.9%，而71.1%的病例有不同程度的进展。经磷酸喹啉治疗三年后，则有21.8%好转，25.3%延缓进展，保持稳定的病例则由疗前的28.9%增至41.6%，进展者则减至9.9%。上述结果更清楚地显示了磷酸喹啉对矽肺具有一定的治疗效果。

根据煤炭系统16个单位409例煤矽肺试用磷酸喹啉1-3年X线胸片的疗效分析，有2例好转（7.1%），主要为掘进工。但其好转病例的出现似较其他工种为晚，一般在服药一年以上。由此可见，磷酸喹啉对煤矽肺也有一定的效果。

4. 生化指标：

（1）血清铜兰蛋白：有26个临床单位对585例病人进行了血清铜兰蛋白的测定，其中22个单位发现疗后有不同程度的下降，4个单位未见明显差异。湖北省协作组观察了82例，血清铜兰蛋白的平均值由疗前189单位下降到129~153单位，不同时期，疗前与疗后比数有非常显著差异。医科院卫研所等5个单位对18例病人进行了酶活性下降测定，发现治疗一年后与疗前比较 $t=2.898$ ($p<0.01$)；治疗二年后与治疗一年比较 $t=7.732$ ($p<0.001$)；治疗二年后与治疗前比较 $t=8.545$ ($p<0.001$)。

（2）血清蛋白电泳：根据16个单位381例统计，277例（72.7%）γ球蛋白有所降低。如苏州医学院测定了10例病人，疗前为 $20.05\pm2.9\%$ ，疗后下降为 $17.54\pm3.2\%$ ($t=2.61$, $p<0.05$)。北医附属三院观察10例，疗前 20.80% ，疗后 16.54% ($t=5.04$, $p<0.001$)。上海新华医院观察16例疗前 $19.4\pm2.6\%$ ，疗后 $16.9\pm2.8\%$ 。但有4个单位报告104例（27.3%），治疗前后无明显变化。

（3）血清粘蛋白：5个单位对130例病人测定了血清粘蛋白，疗后有111例（85.4%）含量有不同程度下降。武汉市职防所等观察37例，平均值由疗前的 $6.2\text{mg}\%$ 下降至 $3.9\sim5.5\text{mg}\%$ 。

上海劳研所测定7例病人, 疗前3.71mg%, 疗后3.05mg% ($t=2.21, p<0.05$)。

(4) 其他生化指标: 苏州医学院测定了16例矽肺病人的血清溶菌酶含量, 疗前为 $16.41 \pm 5.59 \mu\text{g/ml}$, 疗后下降至 $10.9 \pm 1.96 \mu\text{g/ml}$ ($t=3.5, p<0.01$)。平顶山矿务局职防所测定了40例病人的糖蛋白- γ 球蛋白含量, 疗前为35.1mg%, 疗后28.1mg% ($t=5.02, p<0.01$)。

(5) 免疫学检查: 上海新华医院、北医附属三院, 对血清免疫球蛋白进行了测定; 发现治疗后IgG、IgA含量有所下降, IgM未见明显改变。细胞免疫测定结果见表14、15。

表14 淋巴母细胞转化试验结果

单 位	例 数	疗 前 %	疗 后 %	P 值
北医三院	8~10	57.5(10例)	61.3(8例, 6个月) 62.0(8例, 3个月)	<0.5
上海新华医院	11	48.82 $\pm$ 13.85	52.95 $\pm$ 12.93	>0.05
苏州医学院	18	66.14 $\pm$ 8.35	75.27 $\pm$ 7.85	<0.01
上海杨浦区中心医院	7 4	71.5 59.25	66.3(6个月) 68.75(15个月)	>0.05

表15 T细胞花环形成试验

单 位	例 数	疗 前 %	疗 后 %	P 值
北医三院	8~10	54.3(10例)	52.00(8例, 8个月) 51.38(8例, 6个月)	<0.5 <0.5
上海新华医院	10	61.40 $\pm$ 4.75	69.78 $\pm$ 7.70	<0.05
苏州医学院	20	37.54 $\pm$ 6.96	48.37 $\pm$ 9.5	<0.01
上海杨浦区中心医院	7 4	39.4 45.4	59.7(6个月) 66.0(15个月)	<0.01 <0.01

从上两表可见, 服用磷酸喹啉后矽肺病人淋巴母细胞转化试验及T细胞花环形成试验数值大都未见下降, 而且大多数数值稍有上升。初步认为, 磷酸喹啉在近期服用, 并未见对细胞免疫功能有所抑制, 但长期服药, 对细胞免疫功能有无影响, 有待进一步观察。

(二) 毒副反应

通过1254例矽肺病人四年临床观察, 大部分病人无不良反应, 只有少数病例有一些不适应以及心、肝、肾功能呈轻度异常改变。

1. 自我感觉:

大部份病人无不适应。部份病人服药后出现口干, 面唇麻木、头晕、嗜睡等不适应, 一般持续数小时, 最长可在1~2天内自行消失。上述反应, 多在开始治疗1~2个月后自行减轻或消失, 但亦有个别病例延续时间较长。最近, 武汉地区报导, 少数病例在服药二年后, 不适应反应又有重现。

2. 心血管系统的变化:

治疗中有76例病人出现心电图改变, 主要表现为窦性心动过缓, 束枝传导阻滞, T波低平或倒置、P波增宽等。上述改变多属一过性, 一般无自觉症状。值得注意的是1例服药4个月后和1例服药一年后, 出现心动过缓, 并伴有头昏、呕吐, 面色苍白及出冷汗等症状, 其中一例有血压下降, 经停药休息后, 逐渐恢复, 再次服药, 心动过缓及上述现象又见出现。

3. 对肝、肾功能的影响:

曾有156例病人出现SGPT或锌浊、磷浊一过性升高,一般辅以保肝治疗,可在继续服药中恢复正常。少数肝功能指标持续或反应升高者,多曾有肝病史。但也有报导,用药前SGPT偏高,用药后反降至正常值。一般认为,磷酸喹啉对肝脏似有惹激性反应,但不能完全排除药物的影响,长期服用磷酸喹啉,应注意对肝脏的积蓄毒性。

受到治疗的矽肺病人中有40例尿中出现一过性蛋白及微量红血球,但不影响用药。

4. 血液系统的变化:

磷酸喹啉对尿常规一般无明显影响。本钢劳研所对34例矽肺病人进行了系统的细胞形态观察。发现服药二年后白细胞的质变例数、质变项目及质变阳性率与健康人在治疗前及停药期间相比,均有显著差别。服药初期,以中性粒细胞的质变为明显,服药后期则以淋巴细胞的质变为明显,但尚属可逆性改变。另有两个单位报导74例服药者中,4例白细胞总数下降。北京矿务局尚见1例在治疗中发生消化道出血,并伴有血小板下降。

5. 其它方面:

部份单位观察到,服药1~2年后有些病人出现面部色素沉着。武汉市职防所测定了病人尿中的17-羟皮质酮,均在正常范围,皮肤的色素沉着在停药后能逐渐恢复正常。但此现象不能排除药物对内分泌的影响。北医附属三院报导,服药病人的肾上腺皮质功能有一过性降低。磷酸喹啉对肾上腺皮质功能的影响均应注意。

有的单位曾发现有少数单纯矽肺在治疗中合并结核的病例,磷酸喹啉对并发结核及矽肺结核的治疗作用应继续观察。其它方面如眼底,血压,胃肠功能和神经系统等均未见有明显异常。

(三) 预防性服药观察

89203部队,鹤岗矿务局职防所,天宝山铅锌矿对358例接尘者及矽肺观察对象进行了磷酸喹啉预防性服药观察,其方法为每月剂量1克,分1~2次口服。89203部队对50例接尘者进行了三年观察,发现服药后痰液分泌增多,并易咳出,未见明显毒副反应。X线胸片与对照组相比,发现该药对进行性病变似有一定抑制作用。鹤岗矿务局职防所对128名采掘工进行了二年观察,服药对象X线胸片与73例对照组病人相比,服药组稳定率高,进展病例减少。预防性服药的效果尚在观察中。

四、讨 论

根据现有的实验研究及临床观察结果分析,磷酸喹啉对矽肺的治疗作用是通过以下几个方面完成的:

1. 减少了产生矽性病变的细胞来源,抑制巨噬细胞的产生,减缓幼噬细胞分化为成熟的巨噬细胞,并有稳定溶酶体膜的作用。因此,缓解了致矽肺发病的强烈异物反应,减少了巨噬细胞的破坏崩解,从而减少了矽纤维化因子释放,减轻了炎性反应的作用。

2. 对矽肺发展中胶原蛋白的合成、胶原纤维的形成具有一定的抑制作用,表现为肺内胶原蛋白、脂类、酸性粘多糖的积累有所减少,血清铜兰蛋白活性下降,纤维母细胞合成胶原蛋白量减少。从而阻抑了矽结节的发展融合,有利于原有的矽结节产生“廓清作用”。

3. 通过调节机体的免疫系统而抑制矽肺的发展。临床及实验研究中均见各类标志:体液免疫水平的指标下降,而细胞免疫的指标则未见降低,可能是由于抑制了体液免疫的过度升

高而抑制了矽肺病变的发展。

磷酸喹啉治疗矽肺的作用可能是多方面的。何种因素属于主要？其互相关系如何？目前尚难肯定。现有的实验资料还不能完满地解释临床出现的治疗效果，因此有待今后进一步研究。

磷酸喹啉四年来的临床试用观察表明，每月服用2~3克是安全的。但是，也见到少数矽肺病人的心、肝、肾，白细胞形态及内分泌功能有一些异常改变。鉴于本病需长期服药，对其可能出现的毒副反应，仍应给予重视。因此建议，每服药6~9个月后，应停药3个月，连续服药2~3年后，应有较长的间歇时间（半年）。为保证安全，凡心、肝、肾有明显器质性病变的患者，一般禁用；上述功能有异常者应慎用，并注意观察。在病情未好转时，应连续治疗，以保持治疗效果。

从实验研究中未见磷酸喹啉对结核有促进或治疗的作用，其与抗痨药物联合用于治疗肺结核，多数病情稳定，少数好转。但是也有报导，单纯矽肺在治疗中合并了肺结核。由于矽肺结核的治疗是急待解决的问题，并发结核是矽肺病人加快发展和死亡的主要原因之一。因此，对于磷酸喹啉对矽肺结核的影响应加强观察。

五、结 论

1. 我们通过大鼠实验性矽肺发现，口服磷酸喹啉具有治疗矽肺的效果。五年来的实验研究表明：口服磷酸喹啉早期或病后实验性矽肺均具有一定的治疗效果，而以早期给药疗效较为明显。药物并有一定的长效作用。

2. 通过药理试验及四年1254例矽肺患者的临床试用观察到，药物的毒副反应小，目前采用每月2~3克的剂量是安全的，但仍应注意该药在长期服用中对患者的心、肝、肾、内分泌及白细胞等方面可能出现的毒性。

3. 磷酸喹啉对各期矽肺均有一定的治疗效果。药物不仅有改善症状和各项生化指标及阻抑矽肺病进展的作用，且X线胸片显示好转病例逐年增多，为目前治疗矽肺的较好药物。

六、主要参考资料

1. 上海医药工业研究院等：磷酸喹啉治疗矽肺研究资料汇编（在印刷中）1979。
2. 全国“抗矽—14”科研协作组：磷酸喹啉（抗矽—14）对治疗矽肺的研究，医药工业，17—30，1979，1。