

磷酸哌嗪治疗矽肺研究

资料汇编

4
月

1979

全国“抗矽-14”科研协作组

前 言

矽肺是一种危害严重的常见职业病，迄今尚未找到满意的治疗药物，因此，如何有效地防治矽肺，是当前急待解决的一项重大课题。

磷酸喹嘧（抗矽—14）是上海医药工业研究院，第二军医大学等单位研制成的长效抗疟药，已于1970年鉴定投产。1973年初，上海医药工业研究院发现磷酸喹嘧对实验性矽肺具有治疗效果。嗣后，国内有关单位同样证明该药对实验性矽肺的疗效。1973年3月，上海市劳动卫生研究所首先试用于临床。

1974年6月，国内18个科研、临床单位在上海召开了座谈会。会议决定进一步开展实验研究和正式临床试用，并成立了“全国抗矽—14科研协作组”。

协作组在中央石化，煤炭等有关部和各级领导的关怀支持下，组织了全国23个省、市、自治区共70余个单位开展了大协作。五年来，相继在淮南、武汉、上海召开了三次全国性的协作会议。通过协作组参加单位的共同努力，在实验研究和临床应用方面做了大量的工作。

1978年7月，由石化部委托上海市化工局组织了鉴定会。会议总结了四年多来1254例矽肺病人的临床试用结果。肯定部份矽肺病人用药后出现症状好转、体质增强、感冒减少，生化指标亦有所改善。经与会代表和专家集体反复读片认为，其中有56例病人X线胸片显示团块阴影缩小，变淡或/和结节稀疏、减少，因而显示了较好的疗效。此外，磷酸喹嘧还具有长效、低毒、价廉、口服方便等优点，受到矽肺病人和医务人员的欢迎，因而作为一种矽肺治疗药物推荐临床应用。

根据与会代表的建议，为了推广和进一步使用磷酸喹嘧治疗矽肺时有所借鉴，现将鉴定会主要材料汇集成册，供查阅参考。主要参加汇编编辑工作的有：湖北省卫生防疫站李晖，上海医药工业研究院顾寅昌、屈时敬，上海市劳动卫生研究所李全路、胡天锡，北京医学院附属第三医院史志澄，本溪钢铁公司劳动卫生研究所黄凤珠，武汉医学院蔡荣太，苏州医学院周立人等同志，并委托本溪钢铁公司劳动卫生研究所负责汇编出版工作。

汇编过程中，中国医学科学院卫生研究所邹昌琪，上海杨浦区中心医院薛汉麟，浙江医科大学张琪凤，武汉医师进修学院司徒锐，广西省职业病防治院孟昭阁，上海新华医院翁维楷等同志也参加了讨论，并提出了宝贵意见。汇编蒙本溪日报社大力支持，承担全部印刷工作，特此致谢！

收入资料均以1978年鉴定会为准，在编辑过程中，除对部份内容和文字进行修改外，其余基本按原文刊登。由于编辑水平有限，再加编印时间匆促，缺点和错误在所难免，希读者批评指正。

全国“抗矽—14”科研协作组

1979年4月于上海

目 录

前 言

第一部份 化学合成与实验研究

磷酸喹嗪的化学合成与制剂	上海医药工业研究院 上海第十一制药厂 上海第十四制药厂 (1)
磷酸喹嗪对大鼠实验性矽肺治疗效果的研究	上海医药工业研究院矽肺组 (2)
磷酸喹嗪防治矽肺效果的实验研究	上海市劳动卫生研究所尘肺室 (18)
磷酸喹嗪对家兔实验性矽肺的疗效观察	湖北省“抗矽-14”协作组 (22)
磷酸喹嗪对大鼠实验性矽肺疗效观察及对家兔肺泡巨噬细胞作用的初步探讨	中国医科院卫生研究所尘肺组 (35)
磷酸喹嗪对大鼠实验性矽肺预防性疗效的观察	浙江人民卫生实验院矽肺组 (40)
磷酸喹嗪对晚期实验性矽肺治疗效果探讨	浙江医科大学矽肺组 (42)
磷酸喹嗪对大鼠实验性矽肺的治疗作用	天津市劳动卫生研究所 (45)
磷酸喹嗪对晚期实验性矽肺疗效观察及免疫疗效指标考核	浙江人民卫生实验院矽肺组 (48)
磷酸喹嗪对实验性矽肺组织若干成份的影响	上海市劳动卫生研究所尘肺研究室 (51)
磷酸喹嗪对大鼠实验性矽肺合并结核的疗效观察	北京市结核病研究所细菌免疫研究室药物组 中国医科院卫生研究所劳动卫生研究室尘肺组 (56)
磷酸喹嗪对豚鼠实验性结核疗效观察	上海市第二结核病院内科 陈惠兰 周智文 (59)
磷酸喹嗪的毒性及其在体内代谢分布的研究	第二军医大学抗矽药物研究组 (61)
磷酸喹嗪治疗矽肺的可能作用机理	浙江医科大学矽肺组 张琪凤 (62)

第二部份 临床观察与预防服药

- 磷酸喹嘧治疗矽肺24例临床观察.....上海市劳动卫生研究所 (66)
- 190例矽肺患者临床试用磷酸喹嘧疗效总结.....湖北省“抗矽—14”协作组* (70)
- 磷酸喹嘧对409例煤矽肺的治疗.....煤炭系统矽肺治疗座谈会* (78)
- 北京市大华陶瓷厂
北京市宣武区卫生防疫站
磷酸喹嘧治疗矽肺三年的临床观察.....北京市回民医院职业病科
北京医学院第三附属医院职业病科
中国医学科学院卫生研究所 (82)
- 磷酸喹嘧治疗97例矽肺患者临床观察.....浙江省“抗矽—14”协作组 (87)
- 磷酸喹嘧治疗矽肺135例临床观察.....福建省“抗矽—14”协作组 (90)
- 磷酸喹嘧治疗44例矽肺小结.....广东省“抗矽—14”协作组 (94)
- 磷酸喹嘧治疗矽肺的临床观察.....北京医学院第三附属医院职业病科 (96)
- 磷酸喹嘧治疗矽肺病人疗效观察.....苏州医学院矽肺治疗协作组 (103)
- 应用磷酸喹嘧治疗矽肺患者近三年临床小结
.....上海第二医学院附属新华医院职防组 (107)
- 磷酸喹嘧治疗矽肺疗效观察.....武汉市职业病防治所 (112)
- 磷酸喹嘧治疗72例煤矽肺效果观察.....淮南第一矿工医院矽肺结核病防治所
淮南矿务局矽肺病疗养院 (118)
- 磷酸喹嘧治疗39例矽肺病人临床观察.....水电部十二局矽肺疗养院
上海市劳动卫生研究所 (120)
- 浙江康山煤矿医务所
磷酸喹嘧治疗煤矽肺28例疗效观察.....浙江人民卫生实验院矽肺组
安吉第一人民医院放射科 (124)
- 磷酸喹嘧治疗37例矽肺病人的临床观察.....南票矿务局职业病防治所
锦州市职业病防治研究所
中国医科院卫生研究所职业病研究室 (127)
- 磷酸喹嘧治疗14例矽肺疗效观察小结.....上海市杨浦区中心医院职业病科 (128)
- 磷酸喹嘧治疗单纯矽肺21例2~3¹/₂年总结.....
湖南省冶金矽肺病防治研究所
湖南省劳动卫生研究所
中国医学科学院卫生研究所 (133)

磷酸喹啉治疗29例矽肺患者临床小结	沈阳市职业病防治院 (136)
磷酸喹啉治疗矽肺三年小结	天津市职业病防治院 (138)
磷酸喹啉治疗199例尘肺初步疗效观察(摘要)	河南省“抗矽—14”协作组 (140)
磷酸喹啉治疗矽肺20例临床观察小结	郑州铁路局中心医院职业病科 (141)
磷酸喹啉治疗矽肺和煤工尘肺25例临床观察	重庆煤矿工人疗养院 (144)
磷酸喹啉治疗矽肺病人四年临床疗效分析	本钢劳动卫生研究所 (148)
磷酸喹啉治疗矽肺20例临床总结	湖北省松宣矿务局职工疗养院 (154)
应用磷酸喹啉治疗矽肺22例二年半小结	浙江省开化县煤矿 浙江省卫生防疫站 (157)
磷酸喹啉治疗门矿煤矽肺临床疗效观察	北京矿务局门头沟煤矿卫生所 北京市防疫站 北京朝阳医院放射科检验科 北京工业卫生职业病研究所 (159)
磷酸喹啉治疗矽肺临床观察	黑龙江省职业病防治院 (162)
磷酸喹啉治疗30例矽肺二年疗效观察总结(摘要)	山东招远金矿职工医院 (163)
磷酸喹啉治疗30例矽肺患者的报告	安徽省铜陵有色金属公司职工医院 (164)
磷酸喹啉治疗44例煤矽肺一年疗效观察	平顶山矿务局职业病防治科 (167)
磷酸喹啉治疗矽肺二年半临床观察总结	湖北省黄石矿务局职工医院矽肺防治所 (171)
磷酸喹啉治疗13例喷砂工矽肺二年半临床总结	武昌造船厂职工医院 (177)
磷酸喹啉治疗煤矽肺19例疗效观察小结	山东省医科所 枣庄矿务局陶庄矿医务所 枣庄矿务局陶庄医院 (181)
磷酸喹啉治疗矽肺18例临床观察小结	山西省劳动卫生职业病研究所 (183)
磷酸喹啉治疗矽肺19例初步临床小结	安徽省蚌埠市职防所 (185)
磷酸喹啉治疗36例矽肺患者疗效观察	武钢大冶铁矿职工医院 武钢工业卫生研究所 (187)
磷酸喹啉治疗18例矽肺临床观察一年小结(摘要)	鞍钢劳动卫生研究所 (190)
磷酸喹啉治疗11例矽肺两年半总结(摘要)	湖北省地质总局职工医院内科 (191)
磷酸喹啉治疗矽肺临床观察总结(摘要)	大庆职工医院职业病科 (192)
磷酸喹啉治疗矽肺临床观察(摘要)	浙江东风萤石矿职工医院 (193)
磷酸喹啉治疗I期矽肺34例1 $\frac{1}{2}$ 年观察小结	盘石镍矿职工医院 (194)

磷酸喹啉治疗煤矽肺 30 例临床观察 (摘要)	本溪矿务局职业病防治所 (196)
磷酸喹啉治疗矽肺小结 (摘要)	山西阳泉市职防所 (197)
磷酸喹啉治疗金属矿矽肺 23 例半年临床小结	广西省“抗矽—14”协作组 (198)
磷酸喹啉治疗矽肺合并活动性肺结核 9 例临床观察	福建省邵武煤矿医院 (202)
磷酸喹啉与利福平联用治疗 18 例矽肺结核病人临床观察	本钢总医院南芬医院结核科 本钢劳动卫生研究所 (205)
白细胞形态学改变对观察磷酸喹啉毒性的探讨	本钢劳动卫生研究所 (210)
磷酸喹啉预防矽肺三年总结	中国人民解放军 89203 部队后勤部卫生科 (214)
磷酸喹啉预防矽肺 128 例二年小结	鹤岗矿务局职业病防治所 (217)
磷酸喹啉预防矽肺观察小结	天宝山铅锌矿职工医院职业病科 (219)

附 录:

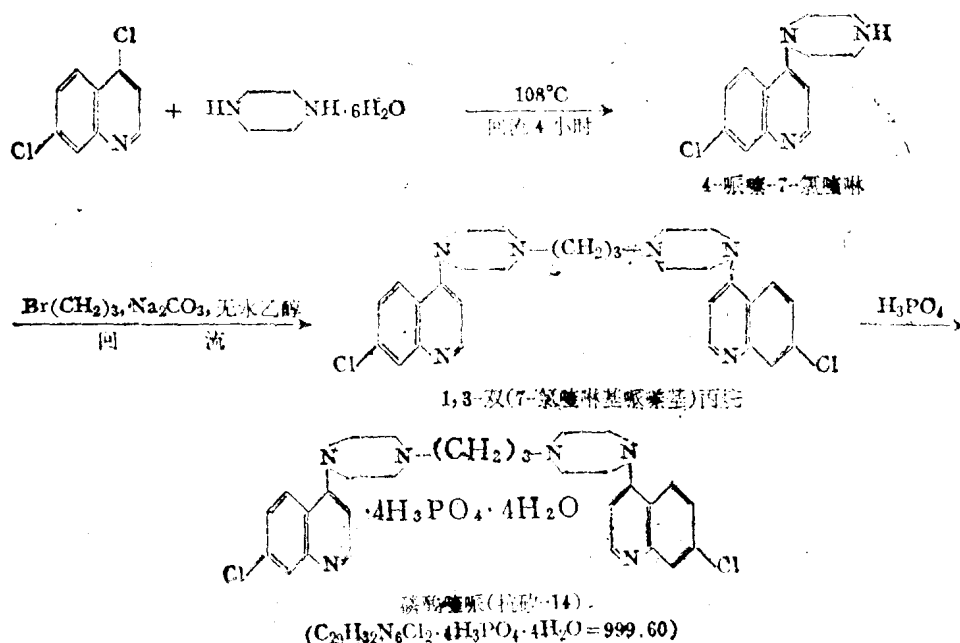
实验研究图片	(220)
临床 X 线胸片	(224)

磷酸喹啉的化学合成与制剂

上海医药工业研究院合成室 上海第十一制药厂 上海第十四制药厂

磷酸喹啉由上海第十四制药厂生产原料，上海第十一制药厂制剂。其合成工艺及制剂简况如下：

(一) 药物合成



(二) 规格

本品为1,3—(4,4′双喹啉基—7,7′二氯喹啉)丙烷的四磷酸盐，按干燥品计算含 $C_{20}H_{12}N_2Cl_2 \cdot 4H_3PO_4$ 不得少于98%。

性状：本品为黄色结晶性粉末，无臭味苦，有引湿性，本品见光易变色，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。

吸收系数：取本品精密称取，制成浓度约为0.001%的N/10盐酸溶液，在分光光度计中测定220—370mμ之间的光密度。在波长226±1mμ、240±1mμ约349mμ处具有吸收峰。在波长240±1mμ处的吸收系数($E_{1\%}^{1cm}$)应为536—575，在波长约349mμ处的吸收系数($E_{1\%}^{1cm}$)并为347—373，

鉴别：1. 取本品50mg加蒸馏水8ml，加热使溶解。取溶液1ml加硫氢化钠液5ml，即发生白色混浊或沉淀。取清液1ml加重铬酸钾试液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1克，加新煮沸的冷蒸馏水40ml，振摇使之溶解，测定PH值应当为2.5—4.0。

干燥失重：取本品置105℃干燥至恒重，减少重量不得超过8%。

溴化物：取本品0.5克加热蒸馏水20ml与硝酸1ml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适量蒸馏水使成50ml摇匀，置暗处放置5分钟，如发生混浊与标准溴化钾20ml溶液制成的对照标准比不得更浓(0.04%)。

(三) 制剂：

本品含磷酸喹嘧为标示量的93.0—107.6%。

〔性状〕：本品为糖衣片除去糖衣后呈浅黄色。

〔鉴别〕：同原料。

〔检查〕：应符合片剂项下有关的各项规定。

〔规格〕0.25克/片糖衣片。

〔贮藏〕：置遮光容器内密闭保存。

〔包装〕：1000片黄圆片。

磷酸喹嘧对大鼠实验性矽肺 治疗效果的研究

上海医药工业研究院矽肺组

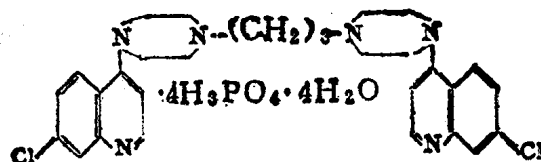
73年初我们在药物筛选中发现一种长效抗疟药磷酸喹嘧(代号“抗矽—14”)对大鼠实验性矽肺具有一定的治疗效果。为了进一步验证“磷酸喹嘧”对大鼠实验性矽肺的疗效，并对其给药途径预防，病后及晚期治疗效果及若干生化等方面进行探索，几年来我们进行了二十余次实验。结果表明，口服磷酸喹嘧对实验性矽肺具有肯定的疗效，现将部份结果汇总于下：

实验方法及材料

一、实验药物：

结构式：

— 2 —



磷酸噻嗪(抗矽-14)
($C_{22}H_{22}N_6Cl_2 \cdot 4H_3PO_4 \cdot 4H_2O = 999.60$)

化学名称：1,3双〔4(7氯化喹啉基—4)噻唑啉—1〕丙烷,代号：“抗矽—14”。

性质：磷酸噻嗪为浅黄色结晶性粉末,无臭味、苦、有引湿性。在水中微溶,在热水中易溶、在盐酸中极易溶、在氯仿、无水乙醇等有机溶剂中几乎不溶。见光易变色。

药物来源：本院合成室、上海第十四制药厂。

药物配制：腹腔注射用生理盐水配制,灌胃用0.5%西黄耆胶。噻嗪液及药液均须在冰箱中保存。药液注意避光,给药时摇匀。

二、动物模型：

采用180—220克左右,健康雄性大鼠,用非暴露法一次分左右两侧注入石英粉尘※50或60mg/ml。粉尘配好后经高压消毒,使用前每100ml粉尘液内加入青霉素钾盐40万单位,链霉素1.0g。除指出外,一般均在染尘后隔日开始给药。一个半月后解剖。根据全肺干重,全肺胶原蛋白,肺病理观察及全肺氯基己糖含量等项目判断疗效。

※粉尘系由上海石英砂厂漂出细砂经反复浮选,并经4NHCl处理后得。镜检绝大部分颗粒在3μ左右,二氧化硅含量97%以上。

三、测定方法：

1. 全肺胶原蛋白：氯胺T法。
2. 肺氨基己糖：对二甲基氨基苯甲醛法。肺组织干粉,经4NHCl于105℃水解12小时。
3. 含矽量：钼兰法
4. 可溶性及不溶性胶原提取：将新鲜肺组织剪细成小块,先用0.1N氢氧化钠提取可溶性胶原。余留之肺组织,经1.5kg/cm²高压处理,3小时,使不溶性胶原转化为明胶。测定方法同1。
5. 脂肪：新鲜肺组织用甲醇：氯仿(2:1)索氏法抽提,按重量法计重。

实 验 结 果

一、不同给药途径的比较

在磷酸噻嗪初筛时,我们采用的给药方式是腹腔注射。结果表明,有治疗效果。但是,在剖检时观察到,实验动物的腹腔普遍存在腹腔脏器粘连,并有散在白点。考虑到磷酸噻嗪应用于疟疾治疗时为口服,通过灌胃的方式给药,亦应能发挥疗效,因此,在复筛时,为了减低药物的局部刺激作用,对口服及腹腔注射两种给药途径的疗效进行了比较。同时,用不同来源的粉尘进行了对比。结果见表1

表1 磷酸喹哌不同给药途径的疗效比较

组 别		剂 量	动物数	剖检体重(克)	全肺湿重(克)		全肺胶原 (mg)	
					均 值	t/c	均 值 ± 标准误	t/c
正 常 对 照			8	389	2.4		38.9±2.46	
石 英 砂(本 厂院 粉 尘)	染尘对照		7	331	7.1		142.5±10.76	
	磷酸喹哌	1.25mg/周×3	6	310	4.2	0.59	74.0±3.67	0.52
	腹 注	2.5mg/周×3	4	260	4.5	0.63	80.9±1.64	0.57
	磷酸喹哌	1.25mg/周×3	8	374	4.1	0.58	68.4±5.20	0.48
	灌 胃	2.5mg/周×3	6	408	4.3	0.61	76.6±4.81	0.54
		5.0mg/周×3	6	398	4.3	0.61	77.9±2.66	0.55
花 园 山 粉 尘 (上海 职防 院)	染尘对照		6	300	6.9		146.9±18.44	
	磷酸喹哌	2.5mg/周×3	8	395	4.6	0.65	95.6±4.47	0.65
	灌 胃	5.0mg/周×3	6	408	4.2	0.59	94.6±14.01	0.64

上述实验结果表明：磷酸喹哌无论通过腹腔注射或灌胃给药均有治疗效果，并未见显著差异。但观察到腹注组动物存活率小，体重增长，甚至比染尘对照组还要少，而灌胃组动物平均体重则与正常对照组相仿。两种粉尘所造模型均有效，湿重结果无显著差别，全肺胶原含量石英砂厂粉尘似较低，考虑到灌胃给药毒性小，实际应用于临床亦以口服好，简便、易行。因此进一步的实验，均采用灌胃给药。

二、不同剂量与给药间隔时间对比：

为进一步研究治疗效果，以及为临床应用提供适当的给药间隔时间及剂量。针对不同剂量及间隔不同时间给药进行了实验，初步实验，仍按每周给药三次。剂量则采用初筛时有效的10mg为起点，逐步降低，结果见下表：

表2 磷酸喹啉每周给药三次不同剂量的疗效比较

组别	剂量	动物数	剖检时 体重(克)	全肺干重(克)		全肺胶原(mg)	
				均值	t/c	均值±S·E	t/c
正常对照		4	307	0.2865		36.55±0.66	
染尘对照		6	254	0.9696		96.72±3.35	
磷酸喹啉	10mg	7	271	0.5487	0.57	61.62±1.16	0.64
"	5mg	7	299	0.5427	0.56	56.43±3.22	0.53
"	2.5mg	7	295	0.5435	0.56	55.71±0.69	0.58
"	1.25mg	5	313	0.6114	0.63	63.09±0.32	0.65

根据上述结果,每周给药三次,每次剂量分别为10、5、2.5、1.25mg,并未见疗效随剂量增加而有显著提高。全肺干重,10、5、2.5mg组接近,1.25mg组偏高,全肺胶原偏高,呈二头高中间低,似剂量适中较好。由表1及表2二组结果来看,若每周给药三次,每次2.5mg/鼠已足够,进一步增加剂量,并不能随之增进效果。各组间差别不大,估计是由于磷酸喹啉排泄慢,在体内的存留时间较长,多次重复给药脏器及血中浓度均处于较高水平所致。

因此,为进一步观察剂量与疗效的关系,采用延长给药间隔时间的方法,实验分为每周,每二周及三周给药一次,所用剂量为20、10、5、2.5mg。为了适当增加给药次数,将观察时间分别延长为2个月(一、二周给药组)及3个月(3周给药组)、实验分批进行,所得结果综合于表3。

由表3可见,磷酸喹啉在延长给药时间后仍有不同程度的阻止实验性矽肺进展的作用,说明药物具有长效作用。进一步分析实验结果,一周给药一次5mg剂量已足,每次剂量为2.5mg则t/c值为0.73已稍差,二周给药组剂量用10毫克,t/c为0.54,剂量为5毫克时,t/c值为0.74,亦在有效边缘,三周给药组5mg,t/c为0.72,最低有效剂量似在2.5mg—5.0mg之间,

我们亦进行了每月及每半月给药一次的实验,采用剂量每鼠5、10、20mg结果均属有效,但半月组疗效较一月组为优。

三、给药方式及时机:

上述各实验中均采用平均给药的方式,我们设想是否能在采用较低的总剂量下,保持较优的治疗效果,为了达到这一目的,采用了冲击给药的方式,先给予较高剂量,使动物体内的药量达到较高水平。然后,以较小剂量进行维持,间歇再给予高剂量以保持药物在体内的含量水平,希望既降低药物在某些脏器过多积累造成负担,又能保持对实验性矽肺的治疗效果。每周给药一次的结果见表4。

表3 磷酸喹啉不同剂量1、2、3周给药一次对实验性矽肺的疗效

组别	动物数	剖检时 体重(克)	全肺干重(克)		全肺胶原(mg)			
			均 值	t/c	均值±标准误	t/c	T	P
未染	5	414	0.2985		39.60±1.95			
染尘	9	326	0.9730		99.9±0.30			
磷酸喹啉20mg/1周×1	9	409	0.5970	0.62	60.8±3.12	0.58	5.56	<0.001
磷酸喹啉10mg/1周×1	7	382	0.6358	0.66	67.6±3.14	0.67	4.19	<0.001
磷酸喹啉20mg/2周×1	8	383	0.5289	0.55	54.3±4.13	0.54	5.88	<0.001
磷酸喹啉10mg/2周×1	8	424	0.5594	0.57	58.7±2.83	0.54	5.83	<0.001
未染	7	404	0.2930		39.6±2.23			
染尘	6	309	0.8239		100.7±10.78			
磷酸喹啉5mg/周×1	7	387	0.5389	0.65	65.30±3.05	0.65	3.30	<0.01
磷酸喹啉2.5mg/周×1	7	331	0.6044	0.73	73.81±3.36	0.73	2.54	<0.05
磷酸喹啉5mg/2周×1	4	395	0.6764	0.82	74.40±5.32	0.74	1.63	<0.05
2.5mg/2周×1	8	359	0.6183	0.75	76.30±5.17	0.76	2.14	<0.05
未染	8	453	0.6349		49.50±3.06			
染尘	7	392	1.1447		120.5±9.80			
磷酸喹啉20mg/3周×1	7	411	0.6695	0.58	79.9±5.42	0.66	4.10	<0.01
磷酸喹啉10mg/3周×1	8	457	0.6656	0.58	79.9±6.94	0.66	4.32	<0.01
磷酸喹啉5mg/3周×1	7	418	0.7909	0.66	86.7±5.20	0.72	3.07	<0.01

表4 酸喹啉每周给药一次并结合冲击给药时的治疗效果

组别	剂 量		动物数	剖检体 重(克)	全肺干重(克)		全肺胶原(mg)	
	平 均	冲 击			均 值	t/c	均值±S·E	t/c
正常对照			8	468	0.3123		37.49±1.65	
染尘对照			6	420	0.9337		101.9±4.14	
克矽平(腹注)	20mg		5	443	0.5401	0.58	64.44±8.35	0.63
磷酸喹啉	1.25mg		5	397	0.7374	0.79	80.94±9.78	0.80
(平均给药)	2.5mg		7	405	0.6930	0.74	71.49±3.73	0.70
磷酸喹啉	5.0mg		4	428	0.6020	0.65	58.82±2.30	0.58
(冲击给药)*	1.25mg	10mg	5	424	0.6158	0.66	66.05±4.28	0.65
	2.5mg	15mg	8	324	0.5656	0.61	50.60±4.69	0.50
	1.25mg	5mg	9	407	0.6605	0.71	65.8±3.08	0.65

*每月冲击给药一次,本批动物共治疗二个月,共冲击给药二次。

由结果可见, 间歇给予较高剂量, 再以较低剂量维持的实验组, 疗效均比平均给予较低剂量组为好。胶原结果, 1.25mg 平均给药组的 t/c 值为 0.80, 治疗效果不甚理想, 但当每月增添 10mg 及 5mg 各一次后, t/c 值均改善为 0.65。2.5mg 组平均给药组 t/c 值为 0.70, 而用 5.0mg 冲击一次后, t/c 值则改善为 0.50。实验结果与我们的设想是一致的。我们曾用不同剂量 (1、2、3、4、5mg) 采用 10 天给药一次, 结合冲击给药方式, 疗效亦有所改善。

一般我们所谓的预防性治疗, 系指在染尘后短期内 (间隔 1—2 天) 开始给药的实验。但是, 严格的来讲这并不是真正的预防, 因为这时虽然隔时不长, 但矽尘已进入肺部。过去曾有人将矽尘用铝制剂浸泡后注入肺部, 报导了矽尘的致纤维化作用大大下降。在实际中也经常有人提出是否用药物来进行预防。我们由此受到了启发。设想能否试验一下, 如在染尘前先给动物服药效果又如何呢? 针对这种想法, 我们进行了染前给药与染后给药的对比实验。染后给药组按照常规在染尘后隔日开始给药, 染前给药组, 于染尘前两天开始, 每天给药一次, 每次给药 5mg, 在实验中各给药组均每周灌胃给药三次, 每次 2.5mg, 为观察系统的变化, 于给药后 1 个半月、2 个半月、3 个半月及 5 个月分批剖检, 实验结果见表 5、

表(5) 磷酸喹啉染尘前与染后给药疗效结果

组 别		动物数	剖检体重(克)	全肺干重 (克)		全肺胶原 (mg)		全肺氨基己糖量 (mg)	
剖 检	分 组			均 值	t/c	均值 $\pm S \cdot E$	t/c	均值	t/c
1 $\frac{1}{2}$ -月	正常对照	3	336	0.2430		33.6 $\pm$ 1.69		1.71	
	染尘对照	5	322	0.8636		94.3 $\pm$ 12.05		7.46	
	染后给药	6	343	0.4990	0.58	61.5 $\pm$ 3.38	0.65	3.87	0.52
	染前给药	7	254	0.3481	0.40	44.0 $\pm$ 3.66	0.47	2.91	0.39
2 $\frac{1}{2}$ -月	正常对照	2	376	0.3577		40.10 $\pm$ 6.02		3.97	
	染尘对照	5	383	1.3306		116.8 $\pm$ 8.45		12.7	
	染后给药	6	424	0.6558	0.49	68.10 $\pm$ 6.08	0.58	6.81	0.54
	染前给药	6	353	0.5030	0.38	46.78 $\pm$ 3.16	0.40	4.58	0.36
3 $\frac{1}{2}$ -月	正常对照	2	429	0.3370		36.02 $\pm$ 1.00		2.56	
	染尘对照	5	432	1.1079		115.6 $\pm$ 1.34		7.72	
	染后对照	6	412	0.6162	0.56	58.88 $\pm$ 3.60	0.51	3.83	0.50
	染前对照	5	284	0.5575	0.50	43.46 $\pm$ 3.46	0.37	3.54	0.40
5 月	正常对照	3	393	0.3694		47.05 $\pm$ 6.83		2.11	
	染尘对照	3	432	1.1835		144.4 $\pm$ 19.82		8.32	
	染后对照	7	468	0.7851	0.66	100.2 $\pm$ 9.55	0.69	4.35	0.52
	染前对照	6	441	0.6355	0.54	77.20 $\pm$ 7.44	0.54	4.14	0.49

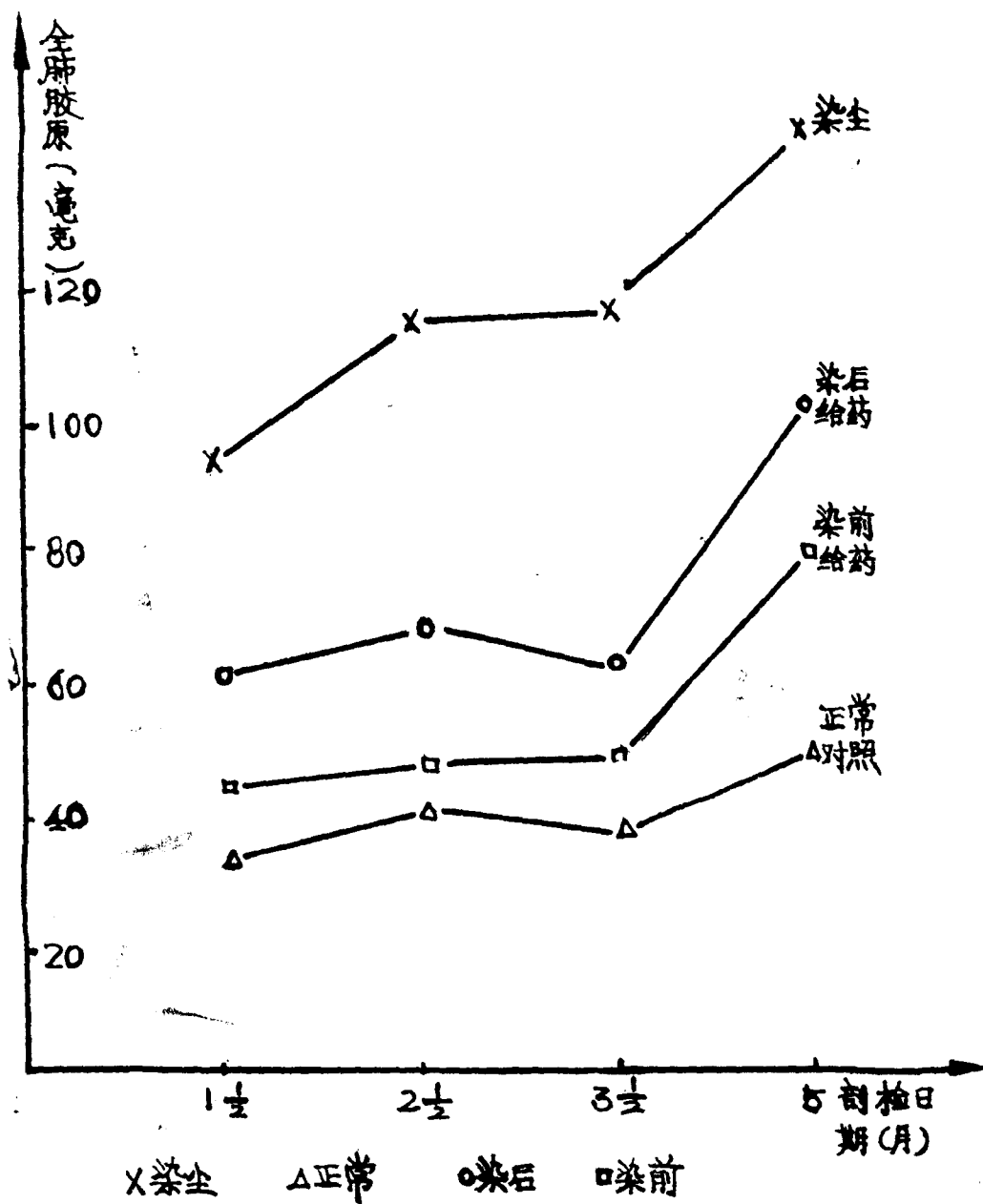
由表5可见,各期剖检动物全肺胶原含量 t/c 值分别由0.37—0.69之间,均属有效范围。不同时间染前给药组,疗效均比染后给药组有较明显的改进。这表明,药物在染尘前给予,对肺部矽性病变的进展有某种先期的保护作用。总观各次剖检的疗效,从胶原含量来看,三个半月一批最好,五个月最差。干重结果则以二个半月最好,五个月最差。这似乎表明,磷酸喹哌对实验性矽肺进展的抑制不是平均的。在预防给药的条件下,早期抑制较不明显。病变中期疗效最为显著,病变到达晚期后抑制又不如中期明显。全肺氨基己糖含量的结果亦大致相仿。上述结果如图(1)所示。

为了进一步比较染后给药的疗效差别,并与病后治疗对比,同时观察给药后病变的进展情况,我们进行了间隙给药实验,各给药组剂量均为每周三次,每次2.5mg,病后治疗组于染尘后一个月开始给药。染前给药与染后给药组给药方法同前。结果见表6。

(上接第61页)

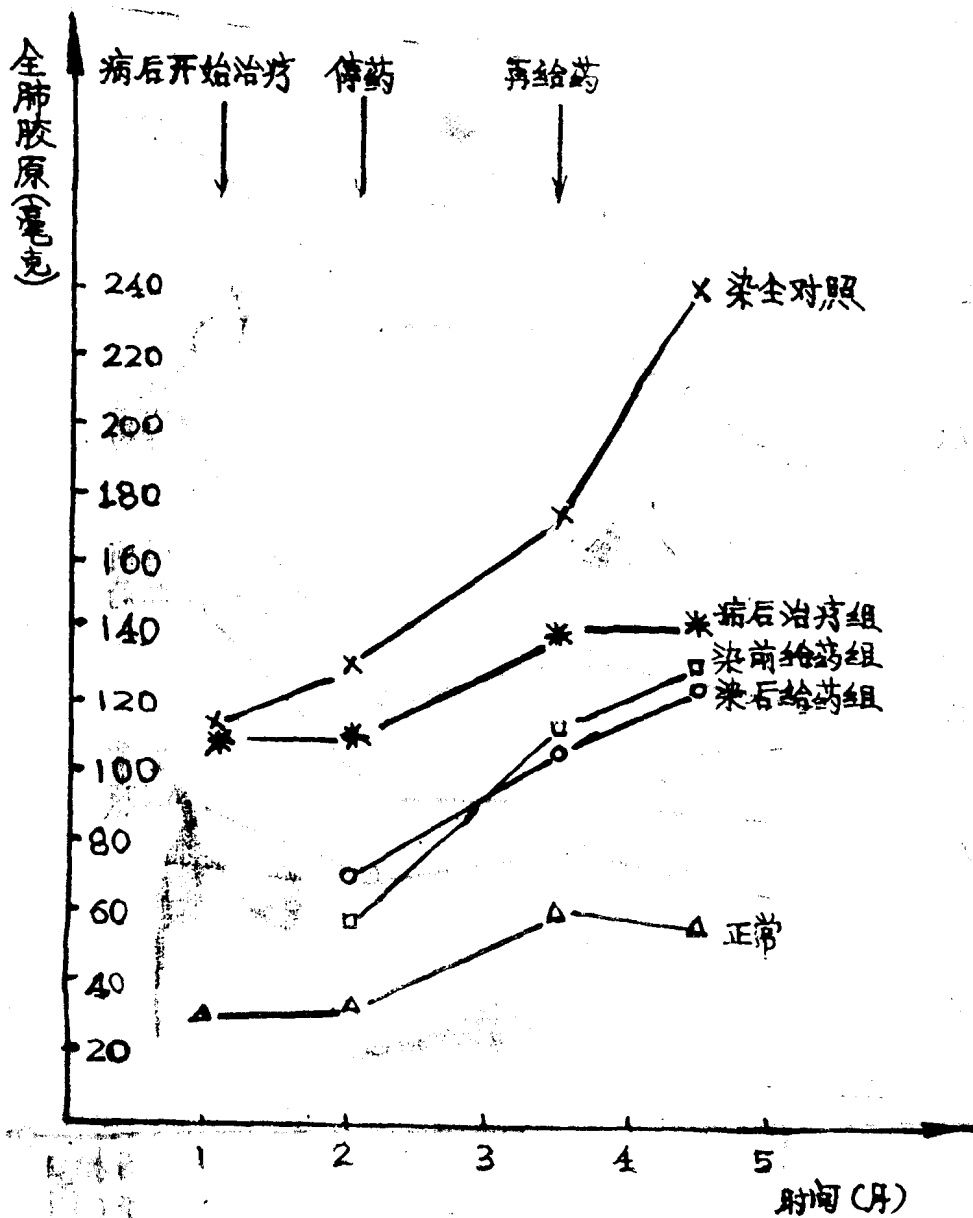
消失。大剂量组的动物停药三个月后检查,曾发现个别肝细胞全为溶酶体所占,细胞器消失,细胞趋坏死状态。

应用 C^{14} 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小时以前,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 CO_2 。用药后24小时内排出物的纸层析上只显示一个点,其 R_t 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。



图(1)

染前与染后给药动态观察结果



× 染全 △ 正常 ○ 染后给药 □ 染前给药 * 病后

(图2) 磷酸哌喹不同给药时机及停药后的疗效对比

表(6) 磷酸喹哌不同给药时机及停药后的疗效对比

剖 检 时 间 (月)	组 别	动 物 数	剖检体 重(克)	全肺干重 (克)		全肺胶原 (mg)	
				均 值	t/c	均值 $\pm$ S·E	t/c
1 个月	正常 染尘	3	217	0.1958		29.13 ± 1.169	
		5	297	0.8731		110.6 ± 9.99	
2 个月	正常 染尘	3	212	0.2342		31.40 ± 3.44	
		5	351	1.1057		125.1 ± 9.06	
	染前给药	4	285	0.5240	0.47	57.30 ± 8.11	0.46
	染后给药	5	254	0.6905	0.62	63.90 ± 4.22	0.61
	病后治疗 1 月	3	322	0.8390	0.76	110.6 ± 20.31	0.88
3 $\frac{1}{2}$ 月 (停药 1 $\frac{1}{2}$ 月 后)	正常 染尘	4	456	0.3280		59.76 ± 3.63	
		5	315	1.1715		172.2 ± 11.71	
	染前给药	5	381	0.8170	0.70	110.6 ± 13.25	0.64
	染后给药	5	368	0.7236	0.62	105.0 ± 3.566	0.61
	病后治疗	5	443	0.9011	0.77	141.8 ± 18.56	0.82
4 $\frac{1}{2}$ 月 (继续给药 一月)	正常 染尘	4	531	0.3322		55.10 ± 4.71	
		3	318	1.4765		237.8 ± 45.43	
	染前给药	5	419	0.7369	0.50	123.7 ± 31.80	0.56
	染后给药	5	350	0.8432	0.57	125.0 ± 9.22	0.53
	病后治疗 3 $\frac{1}{2}$ 月	5	459	0.8822	0.60	144.0 ± 13.15	0.61