

張 昌 紹 著

現代治療學續編

MODERN THERAPEUTICS II

CHANG-SHAW JANG, M.D., Ph.D.

現代醫學叢刊第六種

1947年9月

序

經過差不多兩年的掙扎，本書終於與讀者見面，對於著者如釋重負，立刻有渾身輕鬆之感。

事實是如此：本書前兩章不僅二年前在重慶時已經寫好，並且也已打好紙版。維生素初稿亦已寫好。勝利後，新文獻進來更多，漸感覺原稿不很滿意，有大事修改必要。關於維生素與內分泌的新文獻，雖在內地時自影片文獻中搜集得相當豐富，但是系統的著作比較缺乏，普通藥理治療書籍中亦多不注意，所以遲遲未敢動筆。友人中此方面專家多人，亦因數年來文獻未能暢通，失去聯絡，頗有同感。本年初自國外購到新出專著多冊，經數月之精讀後，頗有所得，益以雜誌中所集最新文獻，乃於揮汗如雨中冒暑完成此卷。

本書內原定血清疫苗一章，約請魏曦兄執筆，惜因魏君忙於新創業務，一時無暇及此，而本書出版未便再延，故祇得將該章暫時取消，另由作者自草結核病之化學治療一章加入。

本書內分泌章內甲狀腺一節初稿係由張毅兄執筆，維生素章初稿係由喬樹民兄執筆，該章並承侯祥川兄在百忙中校讀一遍多所指正，感激之餘，謹此誌謝。

民國三十六年九月九日

張 昌 紹

本書前二卷內容

實用理藥學

第一章	緒論	1—24
第二章	中樞神經之藥理	25—82
第三章	感覺神經之藥理	83—94
第四章	自主神經系統之藥理	95—124
第五章	平滑肌之藥理	125—138
第六章	心肌之藥理	139—152
第七章	吸收系統之藥理	153—164
第八章	消化系統之藥理	165—180

現代治療學

第九章	血與造血器官之藥理	181—210
第十章	腎之藥理	211—220
第十一章	無機物質代謝之藥理	221—232
第十二章	重金屬與類金屬	233—238
第十三章	皮膚與粘膜之藥理	239—252
第十四章	防腐藥	253—285
第十五章	除蟲藥	287—296
第十六章	細菌傳染之化學治療	297—316
第十七章	梅毒之化學治療	317—341
第十八章	瘧疾之化學治療	343—362

目次

第十九章	阿米巴病之化學治療	363—374
第一節	引言	363
第二節	吐根鹼	364
第三節	其他植物性藥物	367
第四節	喹啉衍化物	368
第五節	五價砷化物	371
第六節	阿米巴病之療法	373
第二十章	黑熱病與血吸蟲病之化學治療	375—385
第一節	黑熱病與血吸蟲病	375
第二節	銻劑	376
第三節	Diamidines	382
第四節	黑熱病之治療	384
第二十一章	結核病之化學治療	386—409
第一節	引言	386
第二節	分類	387
第三節	金屬類	387
第四節	芳香屬化合物	389
第五節	還原劑	390
第六節	油脂及脂肪酸	391
第七節	染料	392
第八節	維生素類	392
第九節	磺胺類與砒類	393
第十節	抗生物質——鏈黴素 (Streptomycin)	393
第十一節	生物鹼類——使他肺安定或 薩伐蘭丁(Stepharanthine or Cepharanthine)	400

第二十二章	內分泌	410—461
第一節	內分泌總論	410
第二節	甲狀腺	414
第三節	抗甲狀腺藥物	420
第四節	副甲狀腺	427
第五節	胰島素 (Insulin)	430
第六節	腦垂體前葉	439
第七節	固醇類內分泌及有關之化合物	445
第八節	女性素 (Estrogens)	448
第九節	助孕素 (Progestins)	457
第十節	男性素 (Androgens)	458
第十一節	腎上腺皮質素 (Cortins)	462
第二十三章	維生素	465—522
第一節	維生素總論	465
第二節	乙屬維生素 (Vitamin B Complex)	475
第三節	乙 ₁ 種維生素——硫胺 (Thiamine)	477
第四節	乙 ₂ 種維生素——核黃素 (Riboflavine)	483
第五節	菸鹼酸 (Nicotinic Acid)	485
第六節	葉酸 (Folic Acid)	488
第七節	對氮安息香酸 (P-Aminobenzoic Acid)	491
第八節	乙 ₆ 種維生素——嘧啶 (Pyridoxine)	493
第九節	生素 泛酸, 胆素 (Biotin, Pantothenic Acid, Choline)	494
第十節	丙種維生素 (Ascorbic Acid)	497
第十一節	己種維生素 (Vitamin P)	501
第十二節	甲種維生素 (Vitamin A)	506
第十三節	丁種維生素 (Vitamin D)	511
第十四節	戊種維生素 (Vitamin E)	517
第十五節	子種維生素 (Vitamin K)	519

第十九章 阿米巴病之化學治療

The Chemotherapy of Amebiasis

第一節 引言

定義——阿米巴病 (Amebiasis) 乃溶組織阿米巴 (*E. histolytica*) 所致之傳染，包括急性與慢性阿米巴痢疾，阿米巴性肝炎與肝膿腫；其他器官（如肺腦腎及皮膚）之阿米巴傳染，以及無症狀之阿米巴攜帶狀態 (Amebic Carrier State)。

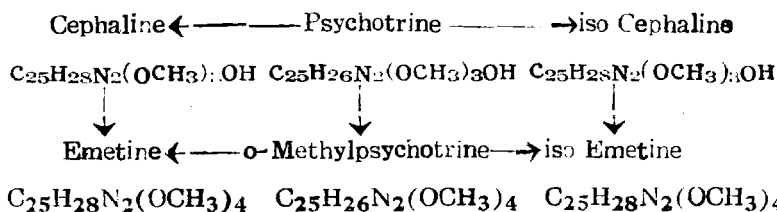
分佈——阿米巴病之分佈甚廣，於熱帶城市其發病率有達50%者（如Kessel & Svensson 調查之 Santa Marta 土人，及 Williams & Thomas 調查之 Haiti 土著僕人）。即在環境衛生與預防醫學高度發達之美國，本病發生率至少在10%左右（据 Craig）。吾國本病之發病率，据各家報告，自3.3%（据 Faust）乃至29.5%（据 Japps）。此種高發病率引起醫界之注意而刺激其化學治療之研究。故現有多種性質不相同之藥物，均已用於本病之化學治療。

原虫形式——阿米巴原虫分兩種形式，即活動體 (Trophozoite) 與阿米巴囊 (Amebic Cyst)。急性傳染時，體內原虫多係活動體，但於慢性病例則活動體甚少，多係阿米巴囊。此種分別，對於本病之治療與肅清病虫，極為重要，蓋阿米巴囊對於藥物之抵抗力，遠較活動體為強也。故阿米巴病之治療上實有二問題：(1) 急性病狀之消除，及(2) 消滅阿米巴，特別是阿米巴囊，以肅清病源，防止復發，而根治慢性病例。

抗阿米巴性藥物 ——用於本病之藥物可大別為植物性藥與合成藥二類，後者更可細分為五價腴劑與碘化喹啉二屬。一般而論，吐根鹼及其他植物性藥對於本病之急性症狀甚為有效，但肅清原虫之效力甚低；經一治程之吐根鹼治療後，約有70%之病例復發。反之，合成藥對於急性症狀之療效或略差，但對慢性病例肅清原虫之效力遠較前者為佳，治癒後復發者僅約10%。

第二節 吐根鹼(Emetina)

吐根(Ipecacuanha) ——吐根乃 *Psychotria ipecacuanha* 之乾根，係巴西土產，亦栽植於印度，海峽殖民地及馬來等地，另有一種產於哥倫比亞，其質較次。巴西土人早用其煎劑以治種種腹瀉與痢疾，至 1658 年始傳入歐洲。土根之抗阿米巴療效，由於所含之膾鹼。最重要之膾鹼為吐根鹼(Emetine) 與 Cephaline，後者即係去甲基之吐根鹼。此外尚有 Psychotrine；O—Methylpsychotrine 等。其化學上之相互關係如下：



各種膾鹼中，以吐根鹼之療效為最大。Laidlaw, Dobell & Bishop (1928), St John (1933) 及 Nossina (1934) 等在試管內充分證明此類膾鹼有直接抑制阿米巴繁育之作用，並發現鹼性反應增加其作用而酸性反應減少其作用。茲將數種膾鹼之試管內作用列表如下：

膾	鹼 培養基 pH	抑制阿米巴繁育之最低濃度
吐根鹼	7.0	1 : 5,000,000
Cephaline	6.8	1 : 1,000,000
iso-Emetine	6.8	1 : 10,000
Psychotrine	7.0	1 : 5,000(無效)

各地所產吐根之膾鹼量及吐根鹼量頗有不同，据 Chopra (1933) 之報告，其含量如下：

吐 根 種 類	膾 鹼 總 量 (%)	吐 根 鹼 量 (%)
巴 西 產 根	2.70	1.35
巴 西 產 莖	1.80	1.18
哥 倫 比 亞 產 根	2.20	0.89
印 度 產 根	1.98	1.39

在阿米巴病之治療上，吐根之療效與吐根鹼完全相同，但因其內服時極易致吐，故現已不再用於此症。

藥理——吐根鹼在腸內吸收甚易，皮下注射後一部分先排泄於腸內，但最後再吸收而排泄於尿中。其排泄甚緩，其速率甚不規則，有需時數週之久者，故有顯著之積蓄作用，易致積蓄性中毒。

本品為一切粘膜之劇烈刺激劑。口服時能致流涎，惡心，嘔吐，甚至腹瀉。皮下注射後僅一部分緩緩排泄於腸內，故其刺激性甚輕。靜脈注射後，產生內臟血管之擴張而血壓下降，心臟之冠狀動脈亦擴張，腸肌興奮而運動增加，脾之容積與節律性收縮均增加，大劑量時則抑制腸肌。

在鹼性培養基內，吐根鹼在1 : 5,000,000時能於2—4日內殺死溶

組織阿米巴，1：250,000之濃度能迅速殺滅之。在酸性媒質內，其作用甚弱。在體內，pH 亦有同樣之影響。結腸阿米巴 (*E. coli*) 對於吐根鹼之抵抗力甚大，在其1：300,000—1：600,000之濃度始能殺滅。

用於阿米巴病，吐根鹼能迅速治愈其急性痢疾症狀，但大便中之原蟲不易肅清，故其復發率在70%左右。治療期內大便變為陰性者不足60%，但治療後經多少時日後，阿米巴原蟲特別是阿米巴囊又出現於多數病例之大便中。即再度治療，亦僅少數病例（約6%）得以肅清原蟲。

毒性——吐根鹼乃一般原漿毒，具積蓄作用。對於人及其他哺乳類動物之致死量，約在體重每公斤10mg與25mg之間。而一治程之總量（約0.3—0.6gm）與此甚近，故其安全性甚低，用時不可不十分注意。一治程之總量不得超過 0.6gm，非萬不得已時，勿給以第二治程，且必須停藥至少四星期後始可再給。

吐根鹼對於心肌之毒性甚著，能致溷腫及玻璃樣變性。亦侵周圍神經及橫紋肌而產生變性。中毒之臨床症狀為突發心臟衰弱，心肌炎，腕踝及趾等之下垂，肌痛及肌弱，心律不整，腹瀉，惡心嘔吐，及高度衰弱。近據 Alain & Ragirot (1939) 之報告，乙種維生素有預防及治療吐根鹼毒性反應之效，值得一試。

用途及用法——由上所述，吐根鹼之不能用於阿米巴病常規治療，其理至顯。據阿米巴病權威 Craig 氏之主張，此藥僅適用於急性阿米巴痢，及阿米巴性肝炎與肝膿腫或其他腸以外器官之阿米巴傳染。對於前者，一待腹瀉或痢疾症狀停止，即應停藥。對於後者 特別是阿米巴性肝病，吐根鹼仍為唯一之特效藥，用藥一星期內即能退熱，白血球數恢復正常，即膿液亦多能逐漸吸收。但不問適應證為何，吐根鹼之一治程不得超過10—12日。如一治程後膿腫仍未愈，則須

施抽液術 (Aspiration)。至於阿米巴痢，經吐根鹼治療後，須繼以碘啞啉 (Chiniofon) 或其他合成性抗阿米巴藥，以肅清腸內之原虫。

吐根鹼之最佳用法係皮下注射。口服多副作用，肌內注射甚痛，靜脈注射有危險性，均不相宜。成人劑量，每次用鹽酸吐根鹼 0.03—0.06gm，每日一次，在 40 日內，其總量不得超過 12 針。對於兒童非萬不得已，不可應用此藥。八歲以上者，其每日劑量不得超過 0.02 gm，八歲以下者不得超過 0.01gm。治療期內病人應住院。有心肌、腎及肝病者禁用。

其他製劑 —— 碘化銻與吐根鹼 (Emetine Bismuth Iodide, 簡稱 E.B.I.) 係不溶性粉劑，專作內服用。據謂其治愈率較高，但具胃腸刺激性，常致惡心嘔吐及腹瀉，故除英國，尚有一部分人喜用外，現已罕用。本品遇胃酸則緩緩分解而釋出吐根鹼。成人每日劑量為 0.2gm，裝入硬質膠囊，每日臨睡前服之，十二日為一治程。至於過碘化吐根鹼 (Emetine Periodide, 或簡稱 E.P.)，Auremetine，碘化銻吐根鹼 (Emetine Antimony Iodide)，樟腦磺酸吐根鹼 (Emetine Camphosulfonate) 及 Alkresta Ipecac 等製劑，大同小異現均無人問津矣。

第三節 其他植物性藥物

古幾 (Kurchi) —— 古幾乃 *Holarrhena antidysenterica* Stapf 之樹皮，印度土產，為該地民間治病藥。其有效成分係一種脂鹼稱 Conessine，在試管內對阿米巴亦有抑制作用，其毒性較吐根鹼為輕，但其臨床療效不甚確實。可以口服或肌內注射，靜脈注射可使血壓下降，皮下注射則致組織壞死。Kurchi Bismuth Iodide，專供口服用，每次 0.6gm，每日二次，服藥前半小時預服檸檬酸鈉 2.6gm 與重碳酸鈉 4gm 之合劑。據 Acton & Chopra (1934) 之報告，此藥可治愈

約60%之病例。但美國方面如 Leake (1932) 等試用此藥於臨床病例，未得良好效果。

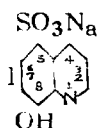
鴉胆子——乃 *Brucea javanica* (*B. sinmatruna*) 之種子，在馬來及華南一帶向用以治療痢疾，最近劉效良 (1937) 及吳執中 (1948) 等報告其臨床療效，劉紹光等 (1940) 鄭文思 (1944) 張耀德 (1945) 等報告其化學與藥理研究之結果。對於阿米巴痢，確有相當療效，但遠不如吐根鹼之可靠。可用其仁裝入膠囊內服之，每日三次，每次鴉胆子仁10—20顆，連服 7—10日。吳氏主張將其浸劑作留住灌腸，與內服交替用之。毒性作用尚不多見，為惡心，嘔吐，腹痛及腹瀉等胃腸刺激症狀。如服壓碎或磨粉之仁，則毒性大增。

第四節 喹啉衍化物 (Quinoline Derivatives)

喹啉碘化物之用於阿米巴病者，現有碘喹啉 (Chiniofon)，氯碘喹啉 (Chloriodoquin) 及雙碘喹啉 (Diodoquin) 三種。此類化合物在試管內抑制阿米巴之作用，雖遠不如吐根鹼之強大，但毒性甚低，且其臨床療效甚佳，治愈率可達90%左右，係目前最安全亦最有效之抗阿米巴藥物。但其作用僅限於腸內阿米巴傳染，對肝炎及腸以外其他器官之阿米巴傳染無效。

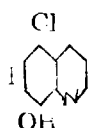
三者之療效大致相衡，比較上以碘喹啉為最佳，但其毒性則以雙碘喹啉為最低。氯碘喹啉之毒性最高而療效略遜。其中毒劑量能致肝壞死，故於肝機能不良之病例宜謹慎用之，或採用不易吸收之雙碘喹啉。在治療劑量時，雙碘喹啉幾無副作用，但碘喹啉與氯碘喹啉能使一部分病例發生腹瀉。

三種碘化喹啉之化學構造



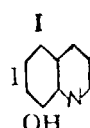
磺碘喹啉

(Chiniofon)



氯碘喹啉

(Chloridoquin)



雙碘喹啉

(Diiodoquin)

磺碘喹啉(Chiniofon)

異名 ——本品化學名爲 Sodium 7—Iodo—8—Hydroxyquinoline—5—Sulfonate。商品原名藥特靈(Yatren),其他商品名有Anaycdin, Loretin, Quinoxyl, Mixiod, Andysen, Amebacide 等。其成分完全相同。

性狀 ——淡黃色粉末,易溶於水。含碘26—28%。內服用有角質蛋白衣或無衣之丸,每丸含藥0.25gm。

★劑量 ——成人每次量爲 0.5—1gm(即2—4丸),兒童每體重十磅服藥0.06gm。一日服藥三次,連服七日。其2%之溶液(300 cc)亦可用作留住性灌腸,每晚一次,連用 7日。如採用灌腸,則每日劑量不得超過1.5gm。

用法 ——飯後服之,連服七日爲一治程。必要時,須停藥至少七日始可再給第二治程。無藥時患者工作飲食照常,除重症病例外,可毋需住院。

治愈率 ——約90%。

毒性 ——治療量時無毒。靜脈注射對肝有毒。

副作用 ——約有40%左右之治療例,於治療第二日或第三日發生腹瀉一二日;可於每次大便後服複方樟腦酊 (Tr, Camph. Co. Ch. 2.) 8 cc.以治之。

禁忌 —— 無。但於肝病病人，用時應加審慎。

★ 社會衛生第一卷第四五期合刊內阿米巴病譯文所載Chiniofon之成人一日量實係成人一次量之誤。

氯碘喹啉 (Chloriodoquin)

異名 —— 本品化學名爲 5—Chloro—7—Iodo—8—Hydroxyquinoline。商品名慰歐仿 (Vioform)；原用作碘仿之代用品。

性狀 —— 灰黃色粉末，略有香氣，含碘37.5—41.5%，幾不溶於水。其鹽酸鹽能溶於水，但 1:500 之溶液對粘膜有刺激性。即其本身之混懸液亦富刺激性，故本品不能用作灌腸。內服用其膠囊或片劑，每顆含藥0.25gm。

劑量 —— 成人每次量爲 0.25gm，每日三次，連用十日。對於重症，可將劑量加倍。兒童每次劑量：體重每十磅0.013gm (即0.25gm片劑之1/20)。

用法 —— 飯後服，十日爲一治程。必要時，停藥七日可再給第二治程。飲食工作照常，僅重症病例須住院。

治愈率 —— 約80%。

毒性 —— 本品毒性較碘喹啉爲重，但較砒及聯爲輕。

副作用 —— 大便作油綠色。約有40%之病例，於服藥第二或第三日發生腹瀉及腹痛一二日；可於每次大便後服複方樟腦油8 cc 以治之。

禁忌 —— 無。但於肝病病人，用時應加審慎。

雙碘喹啉 (Diodoquin)

異名 —— 化學名爲 5—7—Diiodo—8—Hydroxyquinoline。

性狀 —— 本品含碘63.9%，不溶於水，亦不溶於稀酸或稀鹼溶

液內。其片劑每片含0.21gm，專供內服用。

劑量——成人每日量為 1—2gm（即5—10片），連用二至三星期。兒童每日量：每體重10磅0.14gm。

用法——將全日量分三次（成人每次約2—3片），飯後服，連服20日。必要時，停藥 7—10 日後再給第二治程，亦可增長劑量。此藥可咀嚼，故對兒童尤為相宜。工作與飲食照常，僅重症病例須住院。

治愈率——約85—95%。

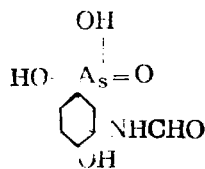
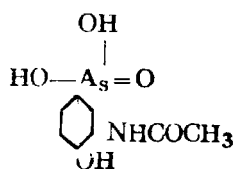
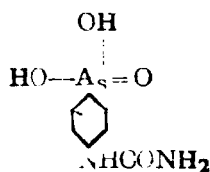
毒性——治療量無毒，

副作用——甚少，偶發腹痛腹瀉或肛門癢痒（僅約2—3%）。

禁忌——無。

第五節 五價砷化物(Pentavalent Arsenicals)

五價砷劑對於腸內之阿米巴傳染，亦有肅清原虫之效。在試管內亦有抑制原虫作用，但亦遠不如吐根鹼之強。其毒性較喹啉類為強，乃其缺點。胍氨砷乃此類砷化物中之毒性最低而療效最佳者。醋氨砷與蟻氨砷二藥毒性較大，現已罕用。据 Anderson & Reed (1934)之報告，醋砷之治療例中，發生毒性反應者佔六分之一。三價砷劑如阿斯凡納明劑對於阿米巴病亦有相當療效，但其缺點更多，不值採用，最近 Anderson & Chuan (1944)報告氧化砷之試管內作用，在1：20,000—1：30,000 濃度時已能殺滅阿米巴原虫。按胍氨砷與醋砷之有效濃度，分別為 1：4,000 及 1：600。



胍氨腫
(Carbarsonne)

醋氨腫
(Acetarsonne)

蟻氨腫
(Formarsone)

胍氨腫 (Carbarsonne)

異名 —— 卡巴生。化學名爲 4-Carbamidophenylarsonic Acid。

狀性 —— 含砷 28.85%，乃白色結晶，在空氣中性穩定，在水中幾不溶，但易溶於鹼性溶液中，熔點 174°C。普通用者係膠囊劑，每顆含藥 0.25gm。

劑量 —— 成人每日二次，每次一膠囊 (0.25gm)，連用十天。兒童每日劑量：每體重十磅用藥 0.03gm。

用法 —— 每日早晚餐後各服一劑，連服十天。如大便中仍有阿米巴原蟲，則停藥十天後，依法再服十天。飲食工作照常，重症則須住院治療。亦可用 1% 溶液 (內加重碳酸鈉 2%) 作留住灌腸，每次 200cc。隔夜一次，至五次爲度。灌腸期內停服該藥以免中毒。

治癒率 —— 約 90%。

毒性 —— 輕度。

副作用 —— 一般有有機砷劑之毒性作用均可發生，但多不嚴重。如皮疹，惡心嘔吐，腹瀉及腹痛等有時發生。如有毒性現象發生，即應停藥。

禁忌 —— 肝病及腎病患者禁用之。

醋氨腫 (Acetarsonne)

異名 —— 英法定名 Acetarsol，商品名有 Stovarsol (法)，Spiracid (德)，Kharophen (英) 等。化學名爲 3-Acetylamino-4-hydroxyphenylarsonic Acid。

性狀——含砷 27%，白色結晶性粉末，不溶於冷水與酒精。普通用者係片劑，每片重量為 0.5, 0.25 或 0.1 gm。

劑量——成人每日三次，每次 0.25 gm，連用七天。如須續服，須停藥七天後，再服七天。

痊愈率——用藥一治程可得 60%，二治程可得 80%。

毒性——相當顯著，六人中約有一人發生毒性反應，有時相當危險，故此藥不宜用於本病之例行治療。

蟻氮腫 (Formarsone)

蟻氮腫之原名為 Trearsol。毒性在胂氮腫與醋氮腫之間，用者甚少。

第六節 阿米巴病之療法

(1) 無症狀之阿米巴攜帶者——磺碘喹啉或雙碘喹啉，如無效，可試胂氮腫或氯碘喹啉。

(2) 有症狀阿米巴病——同上。

(3) 急性阿米巴痢——住院，靜臥，先用吐根鹼注射，至急性症狀消失即停止注射，一治程之劑量不得超過 0.6 gm。以後即隨以一治程之磺碘喹啉或雙碘喹啉，若仍不能肅清阿米巴，可改試胂氮腫或氯碘喹啉。

(4) 慢性阿米巴痢——重者按急性阿米巴痢治之，輕者按阿米巴攜帶者治之。此種病例之治療時間長短，必須完全依大便中有無溶組織阿米巴為準，不可以其症狀為根據。大便變為陰性後，症狀常仍繼續相當時間，將來可能不時發作，此種症狀乃由腸內慢性病變而來，不易迅速治愈，亦難完全消失。

(5) 阿米巴性肝炎及肝膿腫——吐根鹼之皮下注射，甚

爲有效。亦本病之唯一有效藥物治療。其治程不得超過十日，總量不得超過0.6gm。普通一星期內即奏效。不然，應考慮抽引術。

其他內臟之阿米巴膿腫之治法亦同。但對腦膿腫則以迅速施行外科療法爲妥。

(6)痊愈之標準——阿米巴病之痊愈標準完全根據大便檢查。治療後在六個月內，需繼續檢查14—15次。

第二十章

黑熱病與血吸虫病之化學治療

The Chemotherapy of Kala Azar, & Schistosomiasis

第一節 黑熱病與血吸虫病

黑熱病在華北，血吸虫病在華南，均係吾國之重要熱帶病。二者之病程係慢性，死亡率甚高；在流行地方，此二病對於農村人口與經濟之損失，甚為重大。

立什曼氏體 (*Leishmania donovani*) 乃黑熱病之病原，係一種原虫。除黑熱病外，尚有數種疾病由他種立什曼氏體所致：嬰兒型黑熱病係嬰兒型立什曼氏體 (*L. infantum*) 所致，流行於地中海國家；南美之Espundia，乃一種皮膚與粘膜之疾病，由巴西立什曼氏體 (*L. brasiliensis*) 所致；東方疔 (*Oriental Sore*)，由熱帶立什曼氏體 (*L. tropica*) 所致，此四種立什曼氏體傳染總稱立什曼氏體病 (*Leishmaniasis*)，其中以黑熱病之治療最為滿意，幸其他三種在吾國並無發生，故不加討論。

血吸虫屬於蠕虫類 (*Helminth*) 在吾國太湖流域流行之血吸虫病 (*Schistosomiasis*) 由日本血吸虫 (*Schistosomum Japonicum*) 所致。此外在埃及等地流行者另有二種，分別由埃及血吸虫 (*S. hematobium*) 及曼生氏血吸虫 (*S. mansoni*) 寄生所致。在治療上，後二種血吸虫病之結果頗稱滿意。吾國之血吸虫病病例，多係發生肝硬變 (*Cirrhosis*

of Liver) 及腹水之晚期病例，故任何治療均難改變其病程。早期治療之結果尚屬不惡。

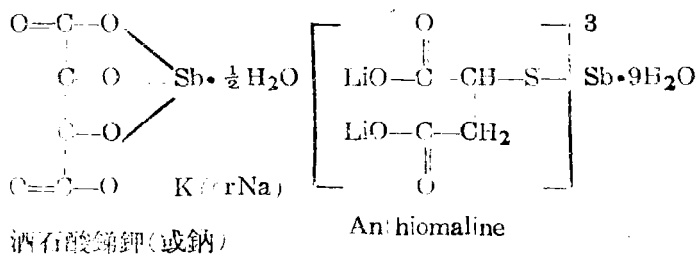
黑熱病與血吸虫病之病原體雖大不相同，但銻劑對之均有特效。最早應用之銻劑係吐酒石或酒石酸銻鉀，毒性強而奏效緩，乃其主要缺點。後經 Schmidt 等之努力，合成種種芳香屬銻劑 (Aromatic Antimonials)，毒性大減，而奏效較速。一般而論，三價銻劑 (Trivalent Antimonials) 對於血吸虫病之療效較佳，而五價銻劑 (Pentavalent Antimonials) 則對黑熱病甚效。最近 Yorke 等發明之 Diamidine 類非金屬性有機化合物，對於黑熱病亦效。

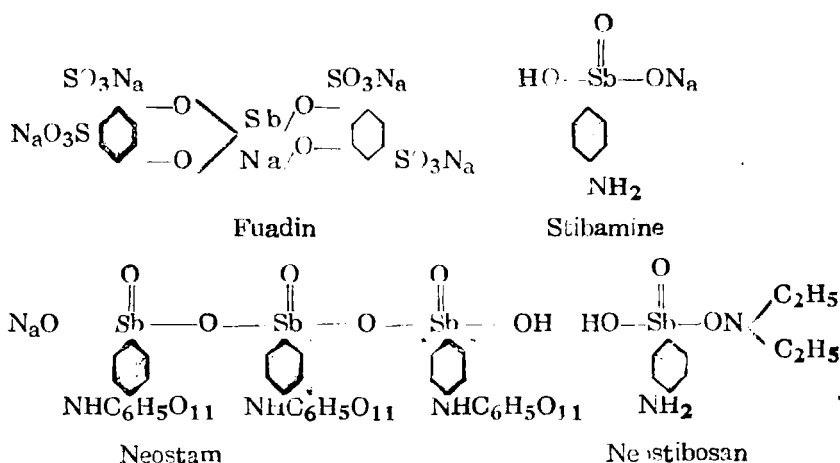
第二節 銻劑

分類——與砷類相似，銻劑亦分三價與五價兩種，後者之毒性亦較輕。

(甲) 三價銻劑——酒石酸銻鉀，酒石酸銻鈉，Anthiomaline 與 Fuadin。以上均係銻之有機酸，最後一藥則係兒茶酚之銻化物。

(乙) 五價銻劑——Neostibosan, Solustibosan, Urea-stibamine, 及 Neostam。以上各種均係銻之芳香性化合物，其中心構造係對氨基銻酸 (P-Aminophenylstibinic Acid) 即 Stibamine。





藥理 —— 銻劑之藥理作用與砷劑極為相似。其主要不同點有三：
 ；局部刺激性較強，腸內吸收更難，排泄較速。

無機銻劑及銻鹽對於皮膚與粘膜之局部刺激性甚強。酒石酸銻鉀之催吐作用即由於胃粘膜之直接刺激，中毒量時亦刺激嘔吐中樞。在催吐量以下，可致惡心，曾用作惡心性法痰藥。(160)面。

銻劑在腸內難於吸收，且因其催吐作用，吸收更少。除用以產生惡心或嘔吐以外，銻劑均用作靜脈注射，數種有機銻劑亦可作肌內注射，吸收後在體內停留不久，迅速由腎排出。注射一劑後，大部銻於三日內排出。

銻劑對於數種原蟲傳染均有特效，對於立什曼氏體病其效尤佳。但於試管內銻劑對於原蟲之作用甚為微弱，不足以解釋其療效。有謂銻劑能刺激網狀內皮系細胞，而奏間接殺滅原蟲之效，亦無充分之證據。總之，銻劑對於數種原蟲之作用方式，現尚未明，有待繼續之研究。至對血吸蟲等數種蠕蟲，則銻劑確有直接殺蟲之作用。

毒性症狀 —— 銻劑急性中毒之症狀與砷中毒所致者甚為相似，無重述之必要。其催吐作用遠較砷劑為顯著，血管之損害亦較嚴

重，故休克乃其急性中毒之最重要現象。

其治療應用亦常伴以種種副作用，三價銻劑尤然。

1. 三價銻劑之副作用 —— (a) 劇烈咳嗽，有時伴以嘔吐，此於靜脈注射酒石酸銻鉀後常立刻發生；(b) 肺炎於酒石酸銻鉀治療中並不罕見；(c) 關節痛與肌痛於治程將完畢時常見之；(d) 急性關節炎則較少見，被侵之關節係腕，膝及踝等；(e) 心律緩慢偶於治程之後期發生，一旦發生即應停藥；(f) 其他有頭痛，暈眩及呼吸停止等。

2. 五價銻劑之副作用 —— 注射後亦可發生嘔吐，甚或腹瀉。嘔吐恆於注射後經二十分鐘始發生，偶發過敏樣反應，以蕁麻疹與咬聲甚或虛脫為其特徵。肝炎甚為罕見，但一旦發生，即應停藥。

酒石酸銻鉀 (Potassii et Antimonii Tartras)

異名 —— 吐酒石 (Tartar Emetic)，酒石酸鉀銻 (Antimonii et Potassii Tartras)

性狀 —— 無色之結晶或白色粒狀粉，味帶甜，溶於12倍之水。

用途 —— (1) 惡心性祛痰藥；每次0.002—0.005gm，內服，因其毒性甚強，現已罕用。棕色合劑 (Brown Mixture) 中含之。

(2) 黑熱病：用純品作靜脈注射，每二至三日注射一次，每次0.04—0.1gm (成人劑量)，30針為一治程。兒童劑量酌減。

(3) 血吸虫病：用純品作靜脈注射，每二至三日注射一次，每次0.03—0.1gm (成人劑量)，15—20針為一治程。

(4) 腹股溝肉芽腫 (Granuloma Inguinale) 用純品作靜脈注射，每星期二次，第一次0.04gm，以後每次遞增1cc，至每次總量達5cc為度，即繼續用此劑量，治療六個月。治療時間隨病情而酌量增減。

酒石酸銻鈉 —— 有謂酒石酸銻鈉之毒性較低，據Napier氏之

經驗，如二者純度相若，則其毒性並無顯著差別。

Fuadin (Fouadin)

異名 —— Neo-antimosan

性狀 —— 含銻 13.5%，其 7% 水溶液即在熱帶地方亦能保存六個月不壞。其副作用較酒石酸銻鉀或鈉為少。

用途 —— 對於日本血吸虫病之療效不如酒石酸銻鉀，愈後易復發；但其副作用較後者為輕，故於不能忍受後者之病例可以一試。

劑量 —— 用 7% 溶液作肌內注射，局部反應甚少。第一日用 1.5cc，第二日 3.5cc，第三日 5cc，以後間日注射 5cc 至總量達 40cc 為一治程。

Anthiomaline

化學名 —— Lithium Antimonyl Thiomalate

性狀 —— 含銻 16%，其 6% 溶液貯於暗處，在 80°C 溫度以下，性尚穩定。無刺激性，可作肌內或皮下注射。副作用較酒石酸銻鉀為少。

用途 —— 對於腹股溝肉芽腫及血吸虫病，其療效至少與酒石酸銻鉀相等，而毒性則遠較後者為低。本品似尚未試用於日本血吸虫病。

劑量 —— 用 6% 溶液作肌內注射。第一日 1cc，第二第三日各 2cc，第四日 3cc，以後間日 3cc，以總量 2—4gm 為一治程。

五價銻劑 (Pentavalent Antimonials)

優點 —— 酒石酸銻鉀雖對黑熱病有特效，但具下列之缺點：

(1) 治程甚長，對黑熱病須治療二至三月之久。(2) 必須作靜脈注射。(3) 如藥液漏出血管外，刺激性甚大，可致劇痛，甚或局部組織壞死。(4) 易發種種副作用：咳嗽約見10%，惡心嘔吐約見38%，致命之毒性反應見於0,2%。目前對於黑熱病之治療均捨酒石酸銻鉀而採用五價銻劑，其優點為：(1) 療效高而奏效速，一治程約十日左右；(2) 應用便利，可用肌內注射！(3) 副作用少而安全。

分類——五價銻劑之製品甚多，自其化學構造上言之，可分四類如下：

(1) 對氨基銻酸之鹽類——Stibamine, Neostibosan, Urea-Stibol

(2) 對氨基銻酸之氨基置換物——Stibacetin, Stibenyl, Aminos-tiburea, Neostam, Urea-stibamine。

(3) 對氨基銻酸或對醋氨基銻酸之苯環置換物——Stibosan。

(4) 構造不明者——Solustibosan

新斯銻波霜 (Neo-stibosan) ——又稱 von Heyden 693b。含銻40%，其水溶液不穩定，故須臨用時配製。可作靜脈注射或肌內注射，肌內注射可用25%之溶液，靜脈注射則用較稀之液（如5%）。第一劑，2gm，以後每次0,3gm，或每日注射一次，或隔日注射一次，全治程約10—12針，全劑量約3gm。兒童之全劑量約1,5—2gm，第一次劑量0,05—0,1gm，以後劑量0,1—0,2gm。本品甚為安全，注射後幾無任何反應，乃其最大特色。

Neostam——乃Stibamine glucoside，含銻30%。本品對於動物之毒性雖較新斯銻波霜為低，但臨床應用時常發惡心嘔吐等副作用。其療效與新斯銻波霜大致相若。全劑量與新斯銻波霜相若，但最初數次之劑量應較小。成人之第一次劑量為0,1gm，兒童之第一次劑量為0,05gm，以後劑量分別為0,2gm與0,1gm。每日或間日作靜脈或肌內

注射。

Urea-stibamine ——此係印人 Brahmachari (1922) 所合成，對於黑熱病之療效更較 Neostibosan 為佳，奏效亦速。惜非單純之化合物，故各次製品之銻含量並不相同，自20%至43%，故不如 Neostibosan 之安全。注射後發生嘔吐者約佔10%。第一次劑量為 0.1gm，以後每次加 0.05gm，至一次最高量達 0.25gm，乃按此量繼續注射。靜脈或肌內注射。總量為 1.5—2.5gm。兒童劑量酌減。

斯銻波霜溶液 (Solu-stibosan) ——由於新斯銻波霜之溶液不穩定，Schmidt (1937) 乃製出此藥，其溶液穩定，製成安甌，應用方便。其化學構造尚未公開，據稱係一種五價銻劑之葡萄糖酸鹽 (Antimony gluconate)。1cc 中含五價銻 20mg。其總劑量為體重每公斤用藥 2cc，分 5—10 日注射。可作靜脈注射或肌內注射，即作皮下注射，亦無刺激性。全身反應亦少。療效與 Neostibosan 相仿。

最近 Kikuth & Schmidt (1943) 製出 Solustibosan 之兩種新製品：

(1) 加濃斯銻波霜溶液 (Concentrated Solustibosan)。每 cc 含五價銻 100mg，即其濃度相當於普通斯銻波霜溶液之五倍。肌內注射並無局部反應，亦作靜脈注射。每 12 小時注射之一次，五日內共注射十次，總劑量為體重每公斤 0.4—0.6cc。曾試於西班牙之嬰兒型黑熱病，結果滿意。Lozano Morales (1943) 為避免過敏反應起見，主張下列之劑量分配：

體重(公斤)	第一劑	第二劑	以後各劑	總劑量(cc)
10	0.2	0.4	0.6	6
15	0.3	0.6	0.9	9
20	0.6	0.6	1.2	12

25	0.7	0.8	1.5	15
30	0.9	0.9	1.8	18

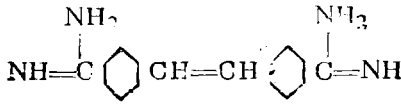
間日肌內注射一次，總劑量為體重每公斤0.6cc。

(2)可溶斯錒波霜混懸液 (Solustibosan Suspension)，乃可溶斯錒波霜之油性混懸液，1c 含五價錒54mg。據在田鼠 (Hamster) 之實驗所示：用溶液則須注射八次始可治愈其立什曼氏體病，用混懸液則注射一次即可。在華北之臨床，間日肌內注射一次，全病程只須五針，總劑量為體重每公斤 1cc。注射後並無局部或全身反應。早期治療則其治愈率在90%以上。第一針後即有退熱之傾向。重症病例則須再給一治程。

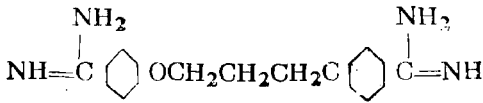
第三節 Diamidines

自1937年起英國Yorke等研究數種胍類化合物對於錒虫 (Trypanosome) 之作用。其後製出多種與胍相近之 Diamidine 化學物，並發現其不僅對於錒虫病有效，即對立什曼氏體病以及瘧疾等亦均呈相當之療效。後在各地臨床實驗，充分證明數種 Diamidine 化合物對於黑熱病之療效。即抗錒性之病例，亦能用此類藥物治愈之。惜其毒性較高，反應頻見，乃其缺點。吾國及印度之黑熱病對於錒劑之反應甚佳，採用五價錒劑治療，可得95%左右之治愈率，副作用甚少而安全性甚高。故除少數抗錒病例而外，不宜採用 Diamidine 類藥物以代替五價錒劑。

種類——目前最廣試於黑熱病之 Diamidine 化合物為 Stibamidine。此外尚有 Propamidine 與 Pentamidine 二藥亦屬有效。Propamidine 亦有良好之抗菌效力，見防腐藥項下。



Stilbamidine



Propamidine

Stilbamidine, 化學名 4 ; 4' diamidino-stilbene, 又名 M. & B. 744。對於黑熱病之療效甚著, 治愈率約在 95% 左右, 相當於最佳之五價銻劑。但其副作用甚頻, 注射後幾均有多少不快之反應, 有時來勢兇險, 雖多迅速恢復, 終屬缺點。1—3 日作靜脈注射一次, 初次體重每公斤 1mg, 逐漸增至每公斤 4mg。總劑量 3—4.8gm。肌內注射有劇痛。

Pentamidine, 化學名 4 ; 4' diamidino-diphenoxy-pentane, 又名 M. & B. 800。副作用較少, 但其療效亦較差。治愈率約為 75% 左右。

Propamidine, 化學名 4 ; 4' diamidino-diphenoxy-Propane。試用之黑熱病病例數尚少, 故同前仍不明其地位如何。

毒性及應 —— 可分即發與遲發兩類：

(1) 即發毒性反應 血壓急降, 全身蟻走感, 流汗, 呼吸短促, 腦暈, 惡心, 胃部不適及嘔吐。有時困倦思睡。偶發虛脫或癱瘓樣痙攣。此種反應有時甚為急突兇險, 但多迅速恢復。據 Napier 等 (1942) 之經驗, 於注射前肌內注射千倍副腎鹼溶液 0.25cc 可以防止之。

(2) 遲發毒性反應 —— 常於治療完畢後經 1—3 月始發生, 據 Kirk & Henry (1944) 之報告, 主要由於應用 Stilbamidine 之不新鮮溶液所致。因此藥在熱帶氣候中性不穩定, 其溶液尤易變壞, 而產生高毒

性之化合物，有時可發致命之中毒。遲發反應可分二類：

(a) 神經系症狀——三叉神經部之感覺異常或呆鈍，下腿麻痺，顏面麻痺，癲癇狀或躁狂性發作。

(b) 致命性肝壞死——突發肝機能障礙之症狀如惡心嘔吐，食慾消失，迅速陷入昏睡而死。屍體剖驗除發現肝壞死外，腎呈變性與充血。

第四節 黑熱病之治療

銻劑之價值——黑熱病之死亡率向在90%以上，自採用酒石酸銻鉀後，死亡率大為降低，約在20%左右，五價銻劑問世後，其死亡率更見降低，僅在5%左右。

藥劑之選擇——酒石酸銻鉀或鈉之用於黑熱病治療，缺點甚多，已詳於前。其缺點已因五價銻劑之出世而完全彌補。故在治療上應儘可能採用五價銻劑。五價銻劑之種類甚多，其療效大致相仿，但在應用安全方便上，當推新斯銻波霜為首選，允稱黑熱病之標準療劑。靜脈及肌內注射均屬相宜，反應極少，危險反應在文獻中尚未見報告，故極安全。每日注射一次，十日內即可完成其治程。斯銻波霜溶液及其新出製劑之安全性與療效似與新斯銻波霜相匹敵，而應用更為方便，值得一試。

Urea-stibamine 之唯一缺點，乃其成分之不確定。其療效似較勝，故於新斯銻波霜治療無效之病例，可以一試。至於 Neostam 之療效亦佳，惜副作用較多，其應用宜限於住院病人。

少數病例對於任何五價銻劑均有抵抗性，則可改用 Stilbamidine 或 Pentamidine 一試，常能奏效。地中海國家及非洲蘇丹之黑熱病病例多抵抗銻劑，故近多改用 Diamidine 類化合物，奏效甚佳，惜多毒性反應，遠不若五價銻劑之安全。吾國與印度之黑熱病病例，採用銻

劑治療，大多奏效甚佳，故 Diamidine 之應用，應限於極少數之抗第
病例。

五價銻劑之療效 ——注射數針後熱即下降，治程完畢前病
人多已恢復常溫。少數病人則於治療完畢後，尚有低熱，須經相當時
日始退。每次注射後，亦有熱度反見上昇者；若無其他反應而熱度突
昇甚著者，多由於劑量太高所致。全身狀況之改善，較體溫之下降更
早，普通於一二針後即甚顯著。體重初略降而後速增。脾之縮小亦速
，治療完畢時，多已縮至肋緣下。其收縮較緩者，則於治療完畢後仍
能繼續縮小。肝之縮小則甚緩。至於脾或肝穿刺液培養之變為陰性，
需時約一月，而血清反應之完全正常恆須在四月以後。

其他治療 ——貧血可用鐵劑，白血球過少可試 Pentnucleotide

痊愈之標準 ——治療後六個月內完全無黑熱病之症狀者可認
為痊愈病例。此時以後復發者極為少見。出院時之脾臟大小與體重多
少毫無決定預後之意義。據 Napier(1932) 之報告：治療完畢一星期
後，如白血球在 6,000/c.m n. 以上，則預後佳，如在此數以下，則
將來復發者在25%左右。

第二十一章 結核病之化學治療

第一節 引言

結核病之化學治療，由於種種因素之限制，困難重重，進展徐緩，雖研究者不乏其人，終鮮成效。作者於1935年曾爲文加以檢討，深覺當時所行各種治療結核病藥物，無一能稱結核病特效藥。十三年來，因一般細菌性傳染之化學治療，具有驚人之進展，影響所及，結核病之化學治療研究亦大受鼓勵，頗有成就。雖目前尙無滿意之結核特效藥發現，但在實驗方面已奠下穩固之基礎，故今日再談此題，已無十三年前回顧暗淡前瞻茫茫之感。

結核病特效藥之找尋，歷史甚久，民間用藥，種類尤多，然除極少數略有對症療效而外，無不牽強附會，毫無意義。自 Koch 氏於1882年發現結核桿菌而後，此種藥物研究始漸具科學基礎。Koch 氏本人於1890年首先研究氰化鉀金（Gold & Potassium Cyanide）於試管內對於結核桿菌之制菌作用，實係結核特效藥科學研究之嚆矢。此後研究者風起雲湧，藥物之在試管內對結核桿菌有制菌作用者發見甚多，但對動物之實驗性結核奏效者寥寥無幾，至於在臨床上應用確具相當療效者，則除最近發現之鏈黴素（Streptomycin）對於急性結核及丁種維生素（Calciferol）對於一種皮膚結核即狼瘡（Lupus vulgaris）而外，可說絕無僅有。台灣產之使他肺安定（Stepharanthine）即薩伐蘭丁（Cepharanthine），或亦具有多少療效，惜據目前所得證據，尙難遽下定論耳。

第二節 分類

歷來曾經科學方法研究之結核化學治療藥物，爲數甚多，茲按其性質，分成九大類如下：

1. 金屬類：金，銅，錳，鐵，鎳及鈣等化合物；金化合物之試於臨床者有 Sanocrysin, Solganal, Krysolgan, Solganal B, Lopion, Triphal, Aurocanthan, Aurophos.
2. 芳香屬化合物：Creosote, Guaiacol, Thymol, Chlorothymol, Thymogen, Alkylresorcinols, Stilbestrol, Benzophenones, Naphthoquinones, Naphthalenes, Iodobenzoic acid, Iodo salicylic acid, Halogenated Phenyl ethers.
3. 還元劑：Phenylhydrazine, Sodium thiosulfate.
4. 油脂及脂肪酸：Cod Liver Oil, 礦油類，定油及精油類，大楓子油及大楓子油酸衍化物，飽和及不飽和脂肪酸類，左旋性洛丁酸 (L-Rodinic acid), Eugenol, Limonene.
5. 染料：Acridines, Nile blue, Neutral red, Safranin, Malachite green.
6. 維生素類：魚肝油，丁種維生素。
7. 磺胺類及砒類：Sulfadiazine, Promin, Diasone, Promizole.
8. 抗生性物質：Streptomycin, Streptothricin, Actinomycin, Subtilin, Chaetomin, Aspergillin, Aspergillie acid, Helvolic acid, Mycocidin, Tubercidin, 大蒜及苔蘚，
9. 生物鹼類：所謂雙鳥藥鹼屬生物鹼 (Biscoclaurine alkaloids)，有 Cepharanthine (即接收台灣後改稱之使他肺安定)，Tetraandrine, Isotetraandrine, Trilobine, Isotrilobine, Menisarine, Dauricine, Insularine, Berbamine, Oxyacanthine.

第三節 金屬類

自Koch氏(1890)發現氰化鉀金在試管內對於結核桿菌具有抑制作用以後，其他金屬如銅，鎳，錳，鐵等之化合物亦先後被學者研究，大率在試管內亦能表現多少之制菌作用，但對動物之實驗性結核則其效至為可疑。丹之 Möllgaard 氏於1924年倡用一種稱 Sanocrysin 之金製劑後，一時公認為結核之特效藥，風行世界。其他金製劑亦先後問世，用於結核病及風濕樣關節炎 (Rheumatoid Arthritis) 之治療。茲將其最重要者列舉其化學名如下：

“Sanocrysin”Sodium aurothiosulfate

“Myocrysin”Sodium aurothiomalate

“Allochrysin”.....Sodium aurothiopropanol sulfonate &
Sodium thiopropansulfonate

“Krysolgan”Sodium p-amino-o-auromercaptobenzoate

“Solganal”Disodium p-sulfomethylamino-o-aurothio
benzenesulfonate

“Solganal B”Sodium aurothioglucose

“Lopion”.....Sodium aurothiosinamine benzoate

“Triphal”.....Sodium 2-aurothiobenziminazole-4-car
boxylate

當 Sanocrysin 初問世時，舉世醫家與病者莫不奉為抗癆靈丹，許多臨床報告先後發表，大多贊揚其療效。此種初期之過度樂觀情形迅即為冷靜而懷疑之客觀態度所取代。此種轉變，蓋由於下列數因：

(1) 初期所用劑量頗大，故靜脈注射於結核病人後，常產生嚴重反應。反應性質與注射結核菌素 (Tuberculin) 後所發生者相似。初以為此藥在體內能殺死大量結核桿菌，因此釋出其毒素而發生此種反應；而注射後痰中結核桿菌往往減少一事實，亦支持此種解釋。但不久即知此種反應實即急性金中毒症狀之表現，於是大夢方醒，亟將其劑量大為減少，反應發生率亦隨以降低，然仍不能完全避免危險性之毒性反應，而初期應用時枉死於金中毒者為數亦屬不少。

(2) Möllgaard 氏之原報告，雖宣稱此藥對於動物之實驗性結核呈顯著療效，且亦經多人證實。但更爲精細之實驗研究則否認其對於豚鼠結核有任何良好影響（如 Okell & Parish, Brit. J. Exp. Path. 12:136,1931）。且其試管內之結核桿菌抑制作用，在生體內因受體液成分之對抗及其他原因而不能充分表現。

(3) 至於當時試用 Sanocrysin 之臨皮報告，經各國專家之精細分析結果，認爲難作滿意之結論，蓋每個報告之病例數不大，多無對照病例，即有對照病例，亦因分類方法之不妥或其他原因而不能兩相比較。

以上各點，亦同樣適用於其他金劑藥物，醫界對於金劑之盲目迷信垂十年，即漸清醒，適值磺胺類藥物問世即有驚人表現，金劑相形見絀，更覺其不合特效藥之標準也。目前世界學者不復相信金劑對於結核病具有任何特效作用，金劑對於少數適應病例之些微療效，恐係金劑及其他重金屬刺激網狀內皮系之結果。但因其毒性之難於避免，所得不償所失，故多主張廢用之。

至於鈣劑之應用基於痊癒結核病灶之恆伴有石灰性變（Calcification）。然鈣鹽之單獨應用，對於原無鈣缺乏之病人並不能增高其血中鈣量，亦少促進結核病灶痊愈之徵象——石灰性變實係病灶痊愈以後之現象而非痊愈之原動力。吾國臨床家對於結核病人照例注射鈣劑如葡萄糖鈣等，其療效實至可疑，或明知其無特殊價值而用以使病人得到心理上之滿足而已。至於將鈣劑作靜脈注射者，有引起肺出血危險，殊屬不妥。雖然，鈣劑之應用吾人亦不能斷言其絕對無用，尤其與丁種維生素同用時，最後之結論，有待於將來之精細研究。

第四節 芳香屬化合物

芳香屬化合物（Aromatic Compounds）在試管內多呈多少防腐殺菌作用，其中石炭酸（酚）乃最早發現之防腐殺菌藥。在前世紀之

末，石炭酸用作吸入劑以治肺結核，不久改用木溜油 (Creosote) 與癒創木酚 (Guaiacol)，後二者或其碳酸鹽亦常內服，當時稱作肺結核之特效藥，至今吾國民間及小部分臨床家仍有信之者，如含幾怪帕勒脫及其仿製品 (幾怪即此二藥之譯音也) 仍被費用為“肺病良藥”。此類藥物之有效殺菌濃度甚高，大都在 0.1% 以上，故其安全劑量，無論口服或吸入，無法在肺中達到此種有效濃度，早經實驗證明。但其退熱作用 (酚類化合物均有多少退熱作用，見實用藥理學77面) 對於肺結核病人常能增進其食慾及舒適感，此則任何退熱藥均能之，且退熱藥中有更佳者。

其他酚類化合物，如麝香草酚 (Thymol)，氯化麝香草酚 (Chlorothymol)，及日人鮎川氏 (1930) 所推薦之 Thymophogen 等，均有實驗研究，但亦無實用價值。此外，種種型式之芳香屬化合物，近年頗多實驗研究其對於結核桿菌之作用。其研究之動機亦各不相同。Benzophenone 類化合物之研究理由乃其構造上與甾類相近 (Fredlander: Am. Rev. Tbc. 49:543, 1944)。結核桿菌所含之 Phthiocol, 乃已種維生素之一種，有信其為結核桿菌繁育刺戟因素之一；Naphthoquinone 類之研究，即欲妨碍此假設繁育因素之一種嘗試 (Frisk, Acta med. scad. 125:487, 1946)。Bernheim (1940) 發現安息香酸，柳酸以及其他芳香酸類能於試管內增加結核桿菌之氧消費量，或係桿菌之呼吸必要因素；Saz 等 (Am. Rev. Tbc. 48:40, 1943) 及 Lehman (Lancet 1:15, 1946) 之研究，Iodobenzoic acid, Aminosalicylic acid 等替代之芳香酸，亦係根據構造相似化合物可能產生競爭性抑制作用 (Competitive Inhibition) 之原則，試妨碍桿菌之氧化作用。凡此種種嘗試，尚無實際之成功。

第五節 還原劑

日人青木 (1929) 報告 Phenylhydrazine 能使豚鼠之實驗結核

減輕。黑屋 (1929) 及白井 (1930) 研究多種同類化合物，亦得相似之結果。但 Phenylhydrazine 類化合物對於血液毒性甚強，故不能臨床應用。Xalabarder & Alegret (1933) 採用毒性甚低之還原劑，硫代硫酸鈉 (Sodium thiosulfate) 於實驗動物及臨床病例，均得相當療效。日人 Yanagisawa 等 (1936) 不僅證實其結果，並認為 Sanocrysin 之療效實不在金而在其中 Thiosulfate 基。總之，關於還原劑之報告，因多發表於不甚知名之雜誌，故顯未引起世界學者之注意，吾人值得再加研究。

第六節 油脂及脂肪酸

結核桿菌及其他耐酸性菌之富含脂肪與蠟質，發現甚早，而結核桿菌之能抵抗多種殺菌藥之作用，學者常認係菌體外含有一重脂肪性或蠟質性“保護膜”所致。大楓子油類脂肪製劑自古即知對同屬耐酸性菌之癩桿菌傳染 (即大癩瘋) 有效。而魚肝油之用於結核病亦已有數世紀之歷史。因此脂肪及脂肪酸之被試於結核桿菌及其傳染，歷史既早，種類亦多。不僅脂肪類，甚至溶解脂肪之有機溶劑如苯，亦經研究，試以溶解結核桿菌之“保護膜”。二十年前自日本傳至吾國之“吞煤油治肺癆”，即係根據同樣理論之大笑話。近年對於脂肪酸類，又有積極之研究。日本方面有谷熊 (1933) 及若林等 (1933)。歐美方面有 Emmart (A. Rev. Tbc. 53:83, 1946) Küster (Biochem. Z. 317:256, 1944) 及 Drea (J. Bact. 48:547, 1944) 等。確有多種脂肪酸在試管內及實驗動物體內呈相當作用。揮發性油類亦屢經研究。上海自然科學研究所之井村 (1933) 曾研究多種揮發油 (精油)；在試管內，以 Eugenol, Terpeneol 及丁香油之作用為最強；對於實驗性結核，則僅檸檬油 (Limonene) 具有相當抑制作用，右旋性者作用較著。台灣桂重鴻氏 (1940) 推薦左旋性洛丁酸 (L-Rhodinic Acid) 為結核化學療劑。按洛丁酸應譯玫瑰酸，又稱檸檬草酸 (Citronellic

Acid)，係一種揮發性有機酸，其化學式為 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$
 $\text{H}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{COOH}$ 。據稱在試管內其制菌力不如癸酸(Capric Acid)
與月桂酸(Lauric Acid)，但對實驗性結核其效較著。然其最早臨
床試用報告，雖自稱有效，客觀上並無令人確信其有特效之點。所試
區區24例中，死者佔7例之多，似難令人樂觀。實驗工作迄未見有詳
細報告，更是缺點。

第七節 染料

種種染料對於結核桿菌及實驗性結核之作用，業經許多學者加以
研究，如 Lewis (1912—1917)，De Witt (1913—23)，Hesse(19
28—31)，佐藤(1943)等，所研究之染料共計數百種中，Methylene
Blue, Safranin, Nile Blue, Neutral Red 等均有相當抑制作用，
但其本身之毒性阻碍其臨床應用，或其臨床應用不能奏效。近年對於
Acridine 類染料重加研究，(Avery: J. Pharmacol. 55:258, 1945;
Cutting: A. Rev. Tbc. 52:73, 1945)，但從臨床立場，亦無任何收
獲。

第八節 維生素類

魚肝油之應用於結核病大約始於十八世紀中葉。初信其脂肪酸或
對結核桿菌具有特效作用，恰與大楓子油酸之對於癩病桿菌相似。此
說迄未能用實驗方法證實，即其臨床療效亦難估定。自發現魚肝油富
含甲種與丁種維生素後，遂將其作用歸諸此兩種維生素，但亦未能用
實驗加以證明。最近法國Charpy 氏(1943—44)報告大量丁種維生
素(Calciferol)對於一種皮膚結核——狼瘡(Lupus vulgaris)具
有特效，業經英國 Dowling(Lancet 1:590, 1946) Maerae(Lancet
1:135, 1947)及 Feeny(Lancet 1:435, 1947)等加以證實，其痊愈

率約在80%以上。對於淋巴腺結核，關節結核以及其他外科結核，亦有相當療效，但對肺結核則並不能表現療效。每日內服劑量自十萬至十五萬單位之多，病人經此大劑量治療，多呈消化不良甚至惡心思吐等副作用。如用乳劑以代油液，此種副作用常可避免。亦可用油液作肌內注射，每星期二次，每次六十萬單位。同時加用鈣劑，並不能增善其結果。文獻中述及十數年老病例，一旦痊可，洵屬快事。但丁種維生素對於皮膚結核及外科結核奏效之原理何在，仍未明瞭。

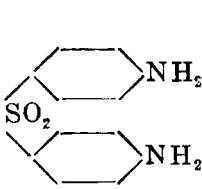
第九節 磺胺類與砒類

磺胺類及砒類中之 Promin, Diasone 及 Promizole 等，曾於1943至1944年間競載於美國通俗報章雜誌，轟動一時，認為結核病之救星。作者已於磺胺類化學治療學一書內，將過去文獻細加檢討，指出其臨床療效之可疑（見該書86—89面）。今則細心試驗之臨床家一致表示失望，在結核文獻中此類藥物亦漸銷聲匿跡矣。按此類藥物在試管內及動物體內實驗上，確有抑制結核桿菌繁育，及阻遏結核病變之作用，屢經證實，毫無疑義（見第一圖）；惜其對人之毒性太大（遠較作實驗之豚鼠為大），臨床上無法採用其有效劑量。故除外用於表面結核或有一試價值外，對於內科結核病如肺結核等殊少益處。

第十節 抗生性物質

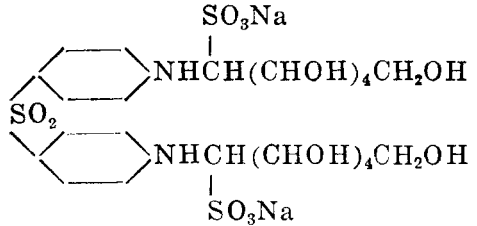
抗生性物質（Antibiotic Substances）之研究，歷史甚久，但其引起普遍之注意，激起積極之大規模研究，始自牛津學者之再發現青黴素（Penicillin）。但青黴素對於革蘭染色陰性桿菌類及結核桿菌並無作用，究屬美中不足，因此學者於他種微生物及高等生物中找尋其他抗生性物質，希望能發現新的物質來補救青黴素之此方面缺點。數年來發現之新抗生性物質（抗生質）為數甚夥，其中在試管內能

第一圖 SULFONES & SULFONAMIDES



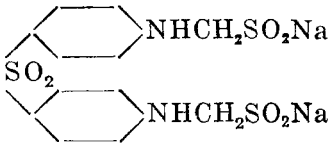
Diaminodiphenylsulfone

- a. 1.5mg.%
- b. + + + +



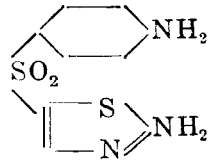
Promin

- a. 20—30mg.%
- b. + + +



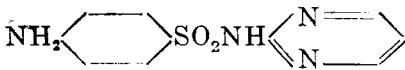
Diasone

- a. 6—9mg.%
- b. + + +



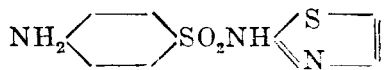
Promizole

- a. >10 mg.%
- b. + + +



Sulfadiazine

- a. 6—8 mg.%
- b. +



Sulfathiazole

- a. 3—4 mg.%
- b. +

a. 試管內對於結核桿菌之有效濃度
 b. 對於豚鼠實驗性結核之療效

抑制結核桿菌之繁育者亦屬不少，比較重要者列入下表：

來源

抗生物質

1. 黴類 (Fungi)

A. fumigatus

Fumigacin, Helvolic Acid,
 Aspergillin.

A. flavus	Aspergillic Acid
A. clavatus	Clavacin (即 Clavatin, Claviformin, Patulin)
A. ustus	Ustin
A. albus, niger, etc.	未名
某種麴黴	Mycocidin
某種青黴	未名
F. javanicum	Javanicin
Ch. cochliodes	Chaetomin
2. 放線菌屬 (Actinomycetes)	
灰鏈黴 (Streptomyces griseus)	鏈黴素 (Streptomycin)
S. lavandulae	Streptothricin
S. antibiotus	Actinomycin
Pr. gardneri	Proactinomycin
Pr. cyaneus	Litmocidin
3. 好氣性芽胞形成性細菌 (Aerobic Spore-forming Bacteria)	
枯草桿菌 (B. subtilis)	Subtilina, Subtilin, Bacillin, Eumycin
B. liceniformis	Licheniformin
4. 高等植物	
大蒜 (Allium sativum)	未名
洋蔥與大蒜	Phytoncides
西班牙蘚 (Ramalina reticulata)	結晶性物質
歐磯松 (Plumbago europea)	Plumbagol
Clitocybe gigantea	Clitocybine
Baellia canescens	Diploicin
葉綠素 (Chlorophyll)	未名

以上所舉各種抗生性物質，雖在試管內有抑制結核菌繁育之作用，但大多未經進一步之詳細動物實驗。其經動物實驗者，或則在體內

失去其抗菌作用，如 Subtilin；或者毒性太大，如 Streptothricin 及 Patulin 等。截止現在為止，僅鏈黴素一物，業經充分研究，確實證明其對豚鼠之實驗結核具有顯著療效，對於人類之數型結核亦有相當療效。至於最近報告之西班牙蘚（俗名 California Spanish Moss，學名 *Ramalina reticulata*）中所得物質（ $C_{16}H_{14}O_6$ ），不僅在試管內表現強大之結核桿菌抑制作用，且對於豚鼠之實驗性結核亦具相當療效，毒性亦低，故亦有相當希望（Marshak: Pub. Health Rep. 6:23, 1947）。

鏈黴素 (Streptomycin)

鏈黴素之一般性狀，作用及用途，已於拙著青黴素與鏈黴素一書詳加介紹，不再贅述。茲僅將其對於結核方面之實驗與臨床工作，加以檢討。

試管內作用：在試管內，鏈黴素對於人型結核桿菌（*M. tuberculosis* var. *hominis*）具有強大之抑制作用（Bacteriostatic Action）。據 Schatz & Waksman（1944）報告，鏈黴素在 0.015mg./100cc. 之濃度，已能完全抑制結核桿菌之生長。而磺胺與砒類化合物中作用最強的 Diaminodiphenylsulfone，則需 1.5mg./100cc. 始能抑制之。換言之，鏈黴素之抑制結核桿菌效力，較磺胺與砒類中之最強者尚大百倍之多。

實驗性結核：對於豚鼠之實驗性結核，鏈黴素之療效亦較 Promin 等砒類藥物為佳。據 Feldman & Hinshaw（1944, 1945）之實驗研究，鏈黴素對於此種實驗性結核，具有強大之抑制病變作用。大多數動物均得不死，而於得救之動物中，內臟中不能發現結核菌者佔 30% 左右。美國衛生實驗院之 Smith & Mc Closky（Pub. Health Rep. 60:1129, 1945）於豚鼠之實驗性結核，將鏈黴素與普洛明（Promin）作比較之研究，其結果如下表：

	對照組	鏈黴素組	普洛明組	鏈黴素與普洛明合治組
死亡率(%)	65	0	15	0
體重減輕之動物數	4	1	2	0
體重增加平均數, Gm.	99	298	183	252
脾臟重量平均數, Gm.	5.0	1.0	2.0	1.0
結核指數平均數	10	1.9	4.1	0.5
無病變或僅有可疑病變之動物數	0	15	5	65

由上表可知鏈黴素之療效遠較普洛明為大，而鏈黴素與普洛明合治，其效更佳。

臨床實驗：臨床上，鏈黴素曾試於各型結核病。截至1947年7月為止，文獻中據作者所知者有下列數報告：

(1) Mayo Clinic 之 Hinshaw, Feldman & Pfuetze (J.A.M.A. 132:778, 1946) 報告各種結核傳染100例。其中一部分病例，曾在 Am. Rev. Tbc. 中報告 (75例)，又在 Dis. Chest 上報告 (30例)，此外在 Proc. Staff Meet., Mayo Clinic. 中也作初步報告，在 Keefer 等總報告的一千例中也有75例是同一來源。報告來報告去其實未出此一百分例範圍。不過最近Hinshaw 等報告之粟粒性結核5例，則係新病例，故總計係105例。

(2) Mc Dermott 在 Keefer 等總報告中有12例。

(3) Krafchik 及 Cook 等各報告結核性腦膜炎一例。Sanford & O'brien (J.A.M.A. 133:691, 1947) 報告兒童肺結核4例。

全部總結，1945—1947年間經鏈黴素試治而已報告者不過123例而已。吾國最近亦有試治病例，據作者所知，已有數例，所得結果與國外報告者亦大致相仿。

茲再加分析如下：

(1) 粟粒性結核 (Miliary Tuberculosis) 與結核性腦膜炎共計23例：計 Hinshaw 等兩次報告17例，Cooke 與 Krafchik 各報告一

例，Mc Dermott 之 4 例。其中結核性腦膜炎 11 例，經鏈黴素治療後，數星期內多見進步，體溫逐漸恢復正常，頭痛消失，項及脊柱強直亦緩解，脊髓液內之結核桿菌亦多不能查得，其中五例終仍死亡，據 Hinshaw 氏解釋，恐因僅由肌內給藥，未同時施行脊髓內給藥所致。然恢復之六例中，僅二例（Hinshaw 之一例及 Krafchik 之一例）可說完全恢復，並無任何遺留之反常症狀；其餘四例則均有遺留之神經症狀，一失明，一耳聾，一有小腦失常，一例之神經反常症狀未詳。耳聾恐由鏈黴素之毒性作用所致，而其他神經反常則當由結核病變破壞中樞神經所致，此四例中，尚有一例於停藥後經一月又復發，雖再予鏈黴素治療仍能見效，但觀其趨勢，恐難恢復。由此觀之，鏈黴素對於結核性腦膜炎如應用方法合宜，則可能奏效，但若治療稍遲，病變已破壞某部神經，則恢復後仍遺留神經反常，甚或殘廢終身。更據脊髓液之檢查，雖臨床症狀業已消失，脊髓液中亦不能證明其有結核桿菌之存在，但其細胞計數或蛋白質量有仍太高者，或其糖量有仍太低者，大概表示其傳染尚未肅清。Hinshaw 之一例於病愈停藥一月後又復發，更使吾人對於此種病人預後之宣告，必須十分審慎。不過，結核性腦膜炎向係不治之症，死亡率幾達百分在百，故鏈黴素治療雖不能使每一例得救，雖其最後結果仍不滿意，但即此寥寥數例之療效，已可充分說明其對於結核傳染，確有特效。

其餘粟粒性結核 12 例，治療期間亦多有好轉現象；但 Hinshaw 等之 8 例中，僅一例於治療後生存數月，其餘均死，而 Mc Dermott 氏之 4 例於發表時尚不能確定其最後結果。據 Hinshaw 氏之意見，粟粒性結核於鏈黴素治療中雖多呈減輕之趨勢，但其最後結果未可樂觀。

(2) 肺結核：共計成人 47 例，兒童 4 例。在鏈黴素治療期間，多數病例均有減輕現象：無論在自覺症狀上，或在 X 光照射像上，多有相當進步；空洞閉合或痰中結核菌消失者，約佔百分之四十左右。在觀察期內死者 5 例，均係末期病例，兩肺大部均有病變，而呈顯著之惡

病質狀態 (Cachexia)。一部分病例，經治療而病勢停止進行，停藥則又活動；再加治療，病勢好轉者有之，病菌產生抗藥性而不再奏效者亦有之。大概治療後雖症狀減輕，而痰中結核桿菌仍繼續存在，空洞不閉合，身體消瘦，一般抵抗力低下者，停止鏈黴素後往往又行惡化。一般而論，許多年之晚期病例，具有厚壁之空洞及纖維性乾酪樣變之病灶者，鏈黴素往往無效，對於此種病例恐任何抗菌的靈丹均難奏效。反之，滲液性病例，對於鏈黴素治療，反應較佳。

對於七例，在胸部手術前後，採用鏈黴素，一方準備病人使更適於手術，他方可減少手術後之併發症，使手術結果更為圓滿。

兒童肺結核四例，年齡自7月至3歲，均有長期發熱，二例係粟粒性肺結核。經鏈黴素每日分次注射一公分治療一月後，均見退熱及一般之進步。此種病例經改變環境，施以一般衛生療法，本多能自愈，但鏈黴素之應用顯能加速其痊愈。

(3) 其他結核病：上呼吸道包括喉，咽，氣管及支氣管之潰瘍性結核，對於鏈黴素治療，反應良好。結核性瘻管，治療後亦大半奏效：排膿停止而瘻管癒合。對於骨與關節結核及腹膜結核亦能奏效。但對結核性膿胸及泌尿道結核，其效不著。

劑量與用法：鏈黴素之用法可分全身給藥與局部給藥。全身給藥法係採用肌內注射，每四小時一次，24小時內成人劑量2—3g m., 嬰兒1gm., 兒童2gm. 任何結核病例，均應採用全身給藥。其能適用局部給藥者則宜兼用。如結核性腦膜炎，則宜兼用鞘內注射 (Intrathecal Injection)，每日或間日用0.1—0.2gm. 膿胸，腹膜炎及瘻管等，亦均宜兼用局部給藥，可用1—5%之溶液注入胸腔，腹腔或瘻管腔。對於呼吸道之潰瘍性結核，亦可加用其5%溶液吸入。

結論：鏈黴素在試管內及對動物之實驗性結核，均有顯著抗癆作用。惜其臨床應用，極易使病菌產生抗藥性，且在治療劑量時僅能抑制病菌之繁育而不能殺滅之，故停藥後有復發之弊。對於肺結核，絕不能恃以代替目前之標準療法，尤不能代替人工氣胸及外科療法。但

對病勢急進而病人體力不勝外科手術者，鏈黴素之適當應用，往往能化險為夷，而使病人適於手術，獲得滿意之結果。至於急性結核病例，如粟粒性結核與結核性腦膜炎，鏈黴素之應用或能起死回生，但其最終結果，往往因中樞神經受到不能補救之損害，而致殘廢終身，則救之適足以害之。故除十分早期之病例值得一試外，此種適應證仍有考慮之必要。且在實用上，其缺點甚多，舉其重要者有：(1) 劑量不足，極易使病菌產生抗藥性；(2) 治程至少 2—4 月，治程過短，停藥後極易復發，再行治療有因病菌產生抗藥性而失效者；(3) 具有相當毒性，易致反應，聽神經尤易受損；(4) 目前鏈黴素價格極昂，如此長期治療，非豪富不能負擔；(5) 目前供應不足不定，極易中途無法繼續，以致功虧一簣，全功盡棄。故吾人於決定採用此藥之前，必須慎重考慮病情是否適用標準治法，病家經濟能力是否負擔得起，全治程藥物供應有無問題。若隨便試用數天或一二星期，則與事實無補，完全等於浪費。

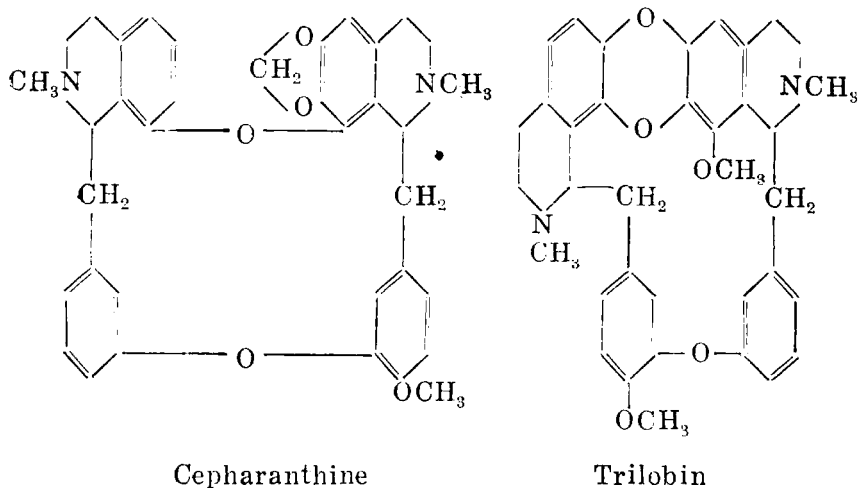
第十節 生物鹼類

Hesse 等於 1928—1931 年間曾用 Wright 氏法研究無機有機化合物四千餘種，擇其在試管內呈強大抑制作用者，再試於動物之實驗性結核。在 145 種生物鹼中，能抑制結核桿菌繁育者僅 Connessine, Harmine, alpha-isoquinine, Ethylapoquinine 及 Aminohydroquinine 等數種，對於實驗性結核究竟如何，則未提及。

使他肺安定或薩伐蘭丁 (Stepharanthine, Cepharanthine)

最近在報上喧傳一時之台產抗癆藥“使他肺安定”(Stepharanthine)，亦係一種生物鹼。此藥之抗癆作用係日本細菌學家長谷川秀治

第二圖 雙烏藥鹼化學構造



所報告，原名“薩伐蘭丁”（Cepharanthine），由台灣產防已科植物中提出。日人在台灣大規模種植此項植物，並設廠提煉，吾國接收台灣後，因專利關係，改稱使他肺安定。

植物來源：產生使他肺安定之防已科植物有兩種：第一種係玉咲葛藤或倒地拱，學名 *Stephania Cepharantha*, Hayata, 不僅在台灣出產，就是本部長江以南珠江以北的廣大區域內許多山岳地區亦有出產。此植物雌雄異株，係多年生草本蔓性植物，入藥用塊根，根形如甘薯而較小。第二種植物產於台灣紅頭嶼，故稱紅頭葛藤，學名 *Stephania Sasakii*, Hayata et Yamamoto, 入藥用其根莖。

雙鳥藥鹼屬：薩伐蘭丁係雙鳥藥鹼屬 (Biscoclaurine) 之生物鹼，同屬尚有 Trilobine, Isotrilobine, Tetrandrone, Isotetrandrone, Berbamine, Oxyacanthine, Insularine Dauricine 等，均自防已科植物中提出，其中少數如 Berbamine 與 Oxyacanthine 在他種植物中亦有之。雙鳥藥鹼之化學構造有二特點：第一，含有兩分子鳥藥鹼 (Coclaurine)，屬名即由此而來；第二，此兩分子鳥藥鹼由一個乃至多個“橋狀氧”即醚氧原子聯結之（見二圖）。

長谷川等於豚鼠之實驗性結核，試驗雙鳥藥鹼，他種生物鹼及多種合成之物質共計八十種。實驗結果所示，上述之雙鳥藥鹼屬生物鹼，均呈多少之療效，尤以倒地拱之總生物鹼（內含 Ceplaranthine, Isotetrandrone, Isochondodendrinemethylether 及 Berbamine 等）之作用最為顯著，薩伐蘭丁次之。臨床上試用之薩伐蘭丁恐即係此種總生物鹼，並非純粹之薩伐蘭丁。合成物質中，Diphenylene dioxide 稍有阻止作用。故此橋狀氧，即兩個苯環中之醚氧，或係此類化合物抗癆之基本構造。

臨床實驗：臨床方面，薩伐蘭丁曾於日本廣試於肺結核，皮膚結核，泌尿生殖系結核，喉結核，眼結核以及骨與關節結核等，據稱有效。實驗成績由長谷川氏編行論文集二冊，合計一千餘面，約一百萬言。茲擇要轉載於後以供參考。

(a) 內科方面

內科方面之臨床試驗成績自論文摺述如次：

(一) 橫濱市療養院於民國二十六年一年中治療重症結核之成績如次：

類別	輕快	不變	惡化	死亡
男性 105	38	35	6	26
女性 72	26	27	6	13
合計 178	64	63	12	39
百分率	36.0 %	35.4 %	6.7 %	21.9 %
平均誤差	±3.6 %	±3.6 %	±1.9 %	±3.1 %

而由民國十六年至二十五年十年間之死亡率為41.4% ($\pm 9.84\%$) 輕快率9.8 ($\pm 0.51\%$)，Cepharanthin 治療則死亡率為21.9% ($\pm 3.1\%$) 輕快率 36%，由此可說明使用Cepharanthin後，死亡率減低約2倍，輕快率增加約3.6倍。

(二) 化學療法研究所附屬醫院治療各期肺結核之成績

1. 第一期患者

類 別	輕 快	不 變	惡 化	死 亡
男性 19	17	1	0	1
女性 18	15	3	0	0
合計 37	32	4	0	1
百分率	86.5 %	10.8 %	0%	2.7 %
平均誤差	$\pm 5.6\%$	$\pm 5.1\%$	0%	± 7.1

其中死亡一例係肺結核第一期而腎臟，膀胱，副睪丸結核頗為嚴重之患者，入院後血尿情形有進步，但左右鼠蹊部形成雞卵大之膿瘍，切開排膿後，身體漸次衰弱，併發腹膜炎而死，其胸部狀況則並無惡化。

2. 第二期患者

類 別	輕 快	不 變	惡 化	死 亡
男性 10	7	3	0	0
女性 14	5	6	0	3
合計 24	12	9	0	3
百分率	50%	37.5 %	0%	12.5 %
平均誤差	$\pm 10.2\%$	$\pm 9.9\%$	0%	$\pm 6.8\%$

其中死亡三例，二例係因合併瘻腸結核之惡化而死亡；一例有右側濕性肺炎治愈，痰血亦漸愈，而突然發生呼吸困難及心臟衰弱而死亡，死因不明，想係自然氣胸之故。

3. 第三期患者

類別	輕快	不變	惡化	死亡
男性 147	65	40	11	31
女性 82	26	19	4	31
合計 229	93	59	15	62
百分率	40.6 %	25.7 %	6.7 %	27.0 %
平均誤差	±3.2 %	±2.8 %	±1.7 %	±2.9 %

第三期患者佔該院實驗之大部分，大概情形可括述如次：

1. 輕快率佔40.6%，即無重劇之合併症並無空洞者，大半均輕快治愈。

2. 死亡率佔27.0%，大半為有重劇之合併症及有空洞者。

3. 各種合併症中，腸結核之愈後不佳，輕度之腎結核則無礙。

4. 依病型分類之輕快率：增殖型為81.5%，混合型39.6%，滲出型33.6%；死亡率則增殖型佔3.7%混合型30.2%滲出型40.2%。即使用本劑，增殖型之預後良好，混合型次之，滲出型之預後則欠佳。

5. 第三期患者中輕快退院者64名，在院期間平均為8.7個月。

輕快治愈者之經過情形 在以上290名入院患者中，其輕快者之過程大概如次：服用 Cepharranthin 後，X線陰影漸被吸收，非空洞性陰影大體可吸收治愈，空洞性陰影，除空洞過大及肺尖部之肺膜癒着者外，大部分亦可縮小而漸治愈。服用本劑後，空洞周圍之陰影一時軟性化而增強，繼即被吸收，空洞陰影亦即縮小；非空洞性陰影亦同樣經過這一度因軟性化而加強繼被吸收之階段，並可反覆進行，此情形在 Film 中可清楚看出，鈣化之陰影則全不存在。

服用本劑後，食慾及體重可大增。

于赤沈值 (Blood Sedimentation Rate) 而言，本劑使用初期，赤沈呈現動搖，而取遲延之傾向，二三月後動搖漸少而歸於正常，故本劑使用初期，赤沈之觀察極為必要。

咯痰中之結核菌亦漸次減少或消失，亦偶有使用本劑後一時咯痰中菌數增多而後再趨減少者。(鹽谷，林，兒島，木內，岡崎，重山，Cepharranthin 之臨床的觀察見論文集 P.326—4(9))

(三) 化研東京診療所長小宮氏曾用本劑治療門診病人：小兒結核患者 115 名，重症肺結核 29 名，中等症 171 名，輕症 328 名，合計 643 例。據稱治療經過極屬良好，患者 X 線照相及健康外觀皆有顯著改善。

(a) 小兒科方面 治療開始後 4 週以內開始好轉者 29 例 (56 例中)，5 週後好轉者 18 例，4 個月間不變者 8 例 (4 個月後不明)，死亡一例。以上所稱好轉，即食慾亢進，血沈減少，微熱消失，血色恢復，體重增加等，所有學童在治療中均仍繼續上學。

(b) 輕症 輕症 328 例，治療皆極良好，3—5 個月間不變者僅佔 10%。

(c) 中等症 171 例，大部分除避免過劇之工作外，皆未改變其平常生活方式而加治療，其中大部分於 1—3 個月間好轉，3—5 個月間仍留於不變狀態者 20 例，可認為略有惡化傾向者僅數例。

以上之輕症及中等症者均有微熱或 38°C 內外之熱度，血沈 20 內外 (輕症) 或 30—50 (中等症)。微熱者於發熱時每日靜臥 1—3 小時，38°C 熱者不外出，每週到院診治一次，經過皆良好。

(d) 重症結核者多有併發症狀，如腸結核，重症喉頭結核，空洞等共 29 例，內好轉 10 例，死亡 9 例，其餘或略好轉或略惡化或不變。死亡原因多係併發症所致，但投與本劑亦減少併發症之痛苦，並增加治愈之希望。

以上治愈好轉之期間均約為四個月至七個月。(論文集 P. 410—422)

(四) 九州帝國大學名譽教授金子等在其 Cepharanthin 對肺結核患者使用之成績一文中，以極謹慎之態度說明本劑之功效，其意見除與上述各文一致者外，尚有足供參考者：

1. 對於初感染羣，輕症，增殖型，硬化型，喉頭結核，泌尿器結核有效，對滲出型及末期重症則不能作定論。

2. 對急性粟粒結核，五例無效，重症腸結核多數無效。

3. 對腹膜炎無特殊之影響。

4. 注射本劑最初數日可能有刺激性咳嗽，大多數不變，其餘則依病勢而消長；咳痰中之菌則漸消失而成陰性；熱度大體降低，然亦隨病勢而消長；血沈均漸降，亦偶有先昇而後降者；血像檢查者 7 例，內四例中性嗜好性白血球減少，淋巴球增加，其他三例隨病狀消長而變動。(論文集 P. 486—516)

化學療法研究所附屬醫院中死亡病例由宮崎氏解剖。氏稱：可注目者為血行性乃至淋巴行性結核病變撒布，曾受極優良之抑制，各種病菌亦停止進行以

至治愈，其治愈機轉完全與自然的治愈無異，但肺中有空洞而未治愈者有向咽喉及腸管漸次移行而成管內性之現象。

據大井之報告，本品對於初期肺膜炎之肺臟部分尙未變化者有卓效，在十二例之滲出性肺膜炎患者中有十一例於短期中即告全愈。

(b) 皮膚泌尿生殖系結核

由新潟醫大橋本氏擔任實驗。皮膚結核用從來之方法極難醫治，常留醜劣之痕癢並易復發，用本療法則比較費力少，而於短期內可得良好之結果。對於泌尿及生殖系結核亦極有望。

(c) 喉結核方面

由日本醫科大學大藤氏擔任，治療共約300例。本療法對於第一期及第二期肺結核患者之喉頭結核治愈率概屬良好，即對重症患者亦有恢復嘎聲及緩解疼痛等功效。

(d) 眼科方面

據小口氏試驗之十二例眼結核中，輕快者十例，不明一例，惡化一例，故對於眼結核有希望。

(e) 癩方面

據日本愛生園長光田氏，新潟醫大橋本氏之報告，本品對結節癩，斑紋癩，神經癩等均有效。據台灣癩病療養院（架生園）劉清風氏報告，癩病患者服用本品後一般赤血球沈降指數均下降，自覺症狀睡眠及食慾均有增進。

(f) 外科方面

櫻井氏曾就 Cepnaranthin 對於整形外科領域作療效試驗，實驗範圍包括骨與關節結核，淋巴腺結核及痔瘻等，皆有相當功效。其中對於痔瘻尤其特效。除內服外，並用一百乃至四百萬倍之稀液注洗瘻孔，並濕敷之。

預防方面

據飯泉氏在海軍醫院，渡會氏在學校與工廠，眞鑑氏在某汽車工廠均曾作本劑之預防試驗，因係戰時，避免發表各機關之確實人數及發病率，但均說明本劑有預防之功效。渡會氏報告，健康者之 Mantoux 反應可使弱化而至陰性化。

松本曾在某工廠作萬餘人之大規模試驗，為期約六月，服法每日一次每次 0.1mg. 服用一週，休息一週。其情形雖極複雜，有極多之表例可查，但可得大

概之結論：服用本劑者發熱率0.07%，而不服本劑之對照羣為3.48%，相差約五十倍。

Cepharanthin 用於結核之探索 松本氏等曾使用本劑於結核病之搜索，氏使某工廠二萬餘名之工員一次服用本劑0.2，0.5至1.0mg. 對此大劑量有異常反應者（熱，食慾不振，下痢，倦意，頭痛，嘔氣症狀中佔三種以上者）再加理學的精密檢查，X線檢查，血沈測定等，結果發現結核病者佔絕大之百分比，因此本劑應用於結核病之探索亦為頗有趣味之事。

服 法

(a) 服用本劑之一般注意點

- (1) 發見各個人之最適量，為本劑使用上之重要點。
- (2) 本劑輕症用量多而重症用量少。
- (3) 使用本劑如感稍微發熱、咳嗽、咯痰、及其他自覺症狀時，應減量或暫時停藥，待病狀稍退（四—五日）再服用適量。

如服用一個月後，症狀無變化時，可增加用量至1mg. 以上。

(4) 使用本劑可用漸次微量或極微量使用法，並插入間歇期間。

(5) 本劑必須由醫師使用之。

(b) 各種病症之服法

一、肺結核

服用量得依病症及體質而增減。成人一日量為十分之一片至十片(0.01—1.0 mg.)。輕症病人日服一片至二片(0.1—0.2 mg.)。中等病者日服半片至二片(0.05—0.2 mg.)，重症者日服十分之一片至二片(0.01—0.1 mg.)。若病情好轉或停止進行，須減少用量，每隔一日或二日停服一日。注射則每星期注射一次(0.2—1.0 mg.)，注射日停止內服，但其他各日須照常服用。在治療經過中若有赤沈率增進之狀，暫時停止服用一星期或減少用量。【據近年研究所得結果，對於重症患者服用微量為宜，每日四分之一或二分之一片即可。

二、喉或氣管結核

大概依結核病狀之輕重而定其用量。如喉結核病灶有發紅現象及有纖維素呈現時，應減少用量繼續服用，或停服數日。非重症者一日內服量從半片開始，視其一般內科病狀，血沈狀態及喉部局部病狀而增減用量，增加可達二片。反之可逐漸減少用量或加長服用之間隔時間。靜脈注射每週用同量注射一次。

三、皮膚結核

內臟無顯著結核病灶者，注射每週1—2次，每次0.1—0.5mg.，內服總量每週五片至十片(0.3—1.0mg.)。治療中如病灶現暗紅色及浮腫或分泌亢進時，停服一至四星期，此現象係人體對於本劑之反應。若不停服而繼續治療時，症狀有惡化可能。或一時呈相當快之良好傾向然後陷於停頓，此亦為病態惡化之預兆。應即停服一至三星期，然後減用前量五分之一至十分之一。總之，使用本劑初期雖呈顯著之好轉，但決不可增加用量，而須漸減用量，此乃本劑治療法之重要點。如皮膚結核患者併發結核性淋巴腺炎時，用本劑治療常促進化膿，此時一次注射量不得超過0.1至0.2mg.以上。若膿瘍破潰，可施行局部療法，見結核性潰瘍項下。

四、泌尿器結核

腎臟，膀胱結核治療法與皮膚結核相同。副睪丸，攝護腺結核每週注射一次量為0.1—0.5mg.，或每週總量六片分服(使用過量時恐促進化膿)。泌尿器結核患者，治療中常呈血尿，此時應暫停使用，血止後再繼續。

五、結核性潰瘍

每週注射一次量為0.2—1.0mg.，局部用本劑0.01%溶液加百倍至五百倍生理食鹽水稀釋後濕敷。膿瘍者，每週注射一次量為0.2—2.0mg.，並施行穿刺排膿療法，以0.01%溶液0.2—0.3cc注入創口，反復施行之。

六、小兒用量

小兒患者之用量，可依年齡酌量使用，大概分量如左。

一歲以下，0.01—0.1mg.，每天內服。

一歲至五歲，0.02—0.2mg.。每天內服及一星期一次靜脈或皮下注射。

五歲至十四歲，0.02—0.3mg.，用法與一歲至五歲相同。

但依病狀輕重得增減用量及插入停服期間，詳情與內科使用相同。

批判與結論：對於肺結核或肺癆病人的化學治療實驗，確極困難。第一，人的結核病多數是慢性，與急性的動物實驗結核病不同，需要長期觀察，至少六個月乃至一年。第二，人的肺結核不僅經年累月，有很長病程，並且大多好好壞壞，飄忽不定，有極不規則的病程，因此試用一種新藥時所得的“病情進步”，很難與“自然進步”區別，更難與普通調養所得的“進步”相區別。而“薩伐蘭丁”治療後，須經三數

月後才有進步，而進步的病人僅僅是全部試治病人中的一部分，往往是一小部分，並且經治療後病情反見惡化的也不在少數，這種情形與不用此藥的療養院中肺結核病人，實在很難區別。吾們不敢說病的惡化是由於此藥，同樣的吾們也不能說見好的就是因為此藥的功效，多份這種惡化和這種進步與“薩伐蘭丁”根本無關，不過是本病病程的自然變化而已。即使“薩伐蘭丁”確有多少療效，也是並不顯著，並不出色，要證明這點，非得有大數目的病例不可，按照病情型式分成幾類，再於每一類中分成薩伐蘭丁組與對照組，對照組除不用薩伐蘭丁外，其他的療養完全相同。如果每類中每組病例在五十以上，經過一年以上的觀察，即可以互相比較，而確定薩伐蘭丁究竟有無效力。可是日本的臨床家沒有做到這個地步，所以吾們對於他們的結論不能不抱着懷疑的態度。

一般而論，化學治療對於急性傳染奏效最著，故“薩伐蘭丁”如對結核病確有相當療效，則對急性結核如粟粒性結核及結核性腦膜炎應有較著明的療效。如鏈黴素對於肺結核的效力雖不顯著，對這類病例，有時確能起死回生。但遍查日本文獻，這類病例却無一例由薩伐蘭丁而得救，更令人懷疑此藥對於人類結核病究竟有無特效。

此外，動物試驗時“薩伐蘭丁”的藥量，每回按體重每公斤給藥十公絲左右，而臨床應用時，每體重約五十公斤（日人平均體重）用至一公絲左右易致反應，其後改用1/10公絲。此種劑量較動物實驗所用者低至五千倍左右，而稱其能同樣奏效，實亦難在學理上加以說明，蓋其對象同係人型之結核桿菌，雖環境不同，其對於藥物之敏感度差別不應如是之大。

最後，吾們對於“薩伐蘭丁”的價值，却也不可一概抹煞。此藥對於實驗性結核既有著效，那末將來設法改良後，也許能成為有價值的抗癆特效藥，此有待於吾國科學家的繼續研究。不過，在目前情況之下，除設備良好的大醫院可以採用此藥作臨床的研究外，作者必須要向病家作嚴重的警告，千萬不要盲目嘗試，購藥自療。

第二十二章 內分泌

第一節 內分泌(Hormones)

定義 無管腺 (Ductless Gland) 之分泌稱內分泌 (Internal Secretion, Endocrine)，亦稱荷爾蒙 (Hormone)。後名係自希語『刺激』而來，故常譯作激素或刺激素。此名實屬不妥；蓋此名原由 Bayliss & Starling (1920) 所創，以稱分泌激素 (Secretin)，但其後發現內分泌中亦有呈抑制作用者，如腎上腺素之能抑制腸胃運動，胃抑素 (Entero-gastrone) 之能抑制胃運動與胃液分泌，而數種性腺內分泌均能抑制腦垂體前葉之內分泌。嗣後 Schaefer 主張將內分泌統稱為 Autacoid，而抑制性內分泌另稱 Chalone；但因 Hormone 既已通行，後名雖較合理，無人採用。本書採用內分泌一名，而將激動素專用於腦垂體前葉中激動其他內分泌腺之數種內分泌，如性腺激動素 (Gonadotropins) 等。

內分泌可視作一種化學傳導物 (Chemical Transmitter, Chemical Messenger)，自身體之某一組織產出，經血流而傳至他部組織或器官，而影響其活動或機能。

化學 多種內分泌現已完全提純，一部分亦能用人工合成法製造。依其化學性質，可大別為三類，即氨基酸衍化物，醇類及蛋白質類：

1. 氨基酸衍化物 (Amino-acid Derivatives)——腎上腺素即副腎鹼 (Adrenaline) 與甲狀腺素 (Thyroxine) 均係陳乾酪酸 (Ty-

rosine) 之衍化物。

2. 固醇類 (Steroids) —— 種種性內分泌 (Sex Hormones) 及腎上腺皮質內分泌均屬之。

3. 蛋白質類 (Proteins) —— 構造不明。少數已提純或結晶，如胰島素 (Insulin) 及性腺激動素 (Gonadotropins) 等。

作用 內分泌與維生素均能以極小量之物質，對於一部分或全部分組織發揮顯著，深刻而特殊之影響，有類化學中之觸媒劑 (Catalyst)。但二者有一基本的不同點，即內分泌係身體自產自給，而維生素則不能自給，必需自食物中攝取以供應用。

內分泌在生理上之主要功用，乃在建立組織與組織間，器官與器官間之化學的聯繫 (Chemical Correlation)，有類盟國間之連絡官 (Liason-officer)，以資互相呼應，互相適應，而使各方面之活動趨於平衡協調。此種化學的聯繫，向用以區別神經的聯繫 (Nervous Correlation) 而言，今則知神經的聯繫之最後階段，至少一部分亦藉化學傳導 (Chemical Transmission)，而此種化學傳導物亦嘗被視作 Neuro-hormones 矣。

內分泌腺之相互關係 內分泌不僅建立器官與器官間之聯繫，即內分泌腺與內分泌腺間亦有密切之相互關係。腦垂體前葉往往被稱為內分泌腺中之統治者或主宰腺 (The Master Gland)，因其能分泌種種激動素，如性腺激動素，甲狀腺激動素及腎上腺激動素等，而主宰其他內分泌腺之活動。事實上，腦垂體前葉與其他內分泌腺間之關係，並非專制時代之君臣關係，實係一種民主政治，因其他內分泌腺對於腦垂體前葉本身之活動，亦能加以控制，使不『專橫』與過度而致『禍國殃民』。例如腦垂體前葉分泌甲狀腺激動素，刺激甲狀腺使產生甲狀腺內分泌，但後者分泌達相當量時，即返而作用於腦垂體前葉，抑制其活動，而免甲狀腺之過度刺激與甲狀腺內分泌之生產過量。性腺亦然，一方面腦垂體產生之性腺激動素刺激性腺之活動使產性內分泌素，他方面性內分泌素達相當量時即能抑制此『主宰腺』之機

能，使停止繼續大量分泌，以免性腺由過度刺激而衰竭，及身體由性內分泌過量而受害。

此種相互關係既極微妙，又甚廣泛。故若一腺失常，往往全部內分泌腺均受其影響。此點於採用內分泌於治療上時極為重要：過度的與不必要的內分泌治療，不僅無益，往往因擾亂各分內分泌腺間之微妙平衡，而致全體失常。

內分泌抗體 (Antihormone) 數種蛋白質性內分泌製劑，如含甲狀腺激動素之腦垂體前葉浸膏或副甲狀腺浸膏等，經屢次注射後，可使受者逐漸喪失其對於該浸膏之敏感性，甚至完全抵抗其作用。此種現象，據 Collip 之解釋，係因蛋白質性內分泌在動物體內產生一種抗體，而對消其作用所致。現信此種抗體乃由浸膏中之夾雜異性蛋白質而產生，或由浸膏中內分泌蛋白質之變質而產生；蓋將內分泌腺（腦垂體）移植於同類之動物中，經九月之久，並不產生抗體；如浸膏係自新鮮之腺體製成，亦不產生此種現象。

此種抗體血清，曾試用於臨床病例，以對抗體內過量之某種內分泌，但其成績不佳。

內分泌與維生素之關係 內分泌與維生素相似之點，前已論及，茲論二者之關係。據目前所能實驗證明者，乙屬維生素與女性素之代謝有關。Hertz & Sebrell (1944) 報告，小雞飼料中缺乏葉酸 (Folic acid) 時，則對大劑量之 Stilbestrol 反應甚微。給以葉酸 (每日每雞 20 gamma) 則其反應可增加三倍至三十倍之多。

Zondek (1934) 及 Heller (1940) 發現肝臟切片在玻璃器中能破壞 Estrone。而 Biskind 等 (1942) 及 Segaloff (1944) 則報告肝臟在動物體內亦具此種作用；但若飼料中缺乏乙屬維生素時，此種肝機能即漸減少乃至完全喪失；乙₁種或乙₂種維生素之加入，能恢復其破壞數種天然女性素 (Estrone, Estradiol) 之作用，但不能恢復其破壞 Stilbestrol 之作用。

臨床上，營養缺乏之病例及肝機能障礙之病例，如肝硬變，種種

肝毒物（如鉛、苯、四氯化碳等）之中毒，常呈女性素（Estrogens）過多現象，如月經過多，囊腫性乳腺炎或經前緊張（Premenstrual Tension）等。肝硬變症，現知亦屬營養缺乏之結果（Gyorgy & Goldblatt），而乙屬維生素製劑對於多種肝毒物之中毒亦具顯著之保護作用。

於肝硬變之男性病人，Glass 等（1944）報告其尿中女性素量增加而男性素略減。此類病人呈女性乳房或睪丸萎縮，或二者兼而有之。

上述種種以及其他報告，均暗示乙屬維生素之缺乏，亦能於臨床上妨礙肝臟之破壞女性素作用而致體內女性素積蓄過多，但男性素之破壞則不受其影響。治療上，乙屬維生素之應用亦常能糾正此種現象。

內分泌製劑 商業上內分泌製劑之多，與維生素製劑相埒，且二者均在藥商高度商業化政策之下，向民衆作過份誇張的宣傳，以推廣其銷路。商品中有不少製品，或係種種臟器之乾燥粉末所製片劑，或係其水浸液之注射劑，因有效成分之含量太低或極易變壞，毫無治療作用。在吾國因一般知識程度之落後，『賜保命』（Spermine）一類製劑竟亦稱作內分泌物質，大肆宣傳，極為暢銷，可笑亦復可憐。查 Spermine 在睪丸中含量甚富，但絕非男性內分泌，亦並無其他治療作用；數十年前之舊文獻中云其有一般強壯及刺激性慾作用，乃根據不準確之實驗觀察；至其臨床上所謂『療效』，實由強烈暗示所致，與該藥本身無關，蓋若暗以食鹽水蒸餾水代替，不令病人知悉，亦能奏同樣之效果——接受賜保命注射之病人正係最易接受暗示之神經衰弱或神經質病人。要知此種效果，既極膚淺短暫，尤非根本辦法，可說是無意義的浪費。

近年來因多種內分泌之提純與人工合成，商業製劑中漸多以重量計算之純粹化學品，礮類內分泌製劑尤然。經美國醫學會審查而承認者均載於該會每年一版之 New & Non-official Remedies 中，截

至現在為止，該會對於腦垂體前葉之各種製劑，如 Parke Davis 之 Antiutrin-G, Organon 之 Ambinon, Squibb 之 Anterior Pituitary Extract 及 Schering 之 Prolactin 等，仍抱懷疑態度，迄未予以承認。一般而論，各著名藥廠之內分泌製劑水準，現均提高不少，臨床家採用時，如診斷準確，適應證選擇得當，常可得確實之療效。

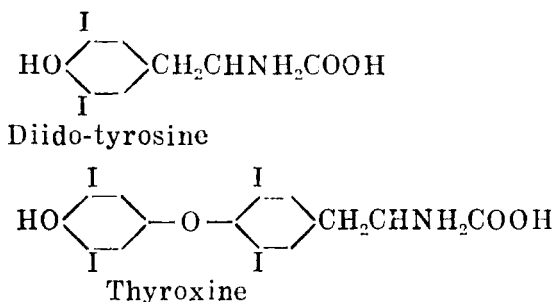
用途與濫用 正如維生素之適應證為維生素缺乏症，除少數例外而外，內分泌之適應證亦係內分泌缺乏症，故維生素章之名言：“No deficiency, no cure”亦適用於是。

據各方報告，臨床上所見之內分泌缺乏症並不常見；在大醫院中，全部內分泌疾病亦不過 1—3% 而已，至於純粹缺乏症病例為數更少。但內分泌製品銷路之廣僅次於維生素，甚至男性內分泌製劑如『蓋世維雄』及『奧利通』等居然列入日報之經濟新聞內，與布匹食糧等同為普通商品每日有市價上落，實吾國之怪現象。如此濫用內分泌，弊病甚大。蓋任一內分泌腺與其他內分泌腺多有密切之聯繫，已如此述；若濫用一種內分泌於並不缺乏之病例，則不僅產生該種內分泌之過多症狀，且影響其他內分泌腺而擾亂其機能；病者原無內分泌病，如此則反造成內分泌病矣。例如男女性內分泌，如濫用過多過久，可致腦垂體前葉機能之抑制，最後可使睪丸或卵巢萎縮，遂弄假成真，遺恨終身。幸吾國目前臨床界採用男性素時，恆用其不發生藥理作用之微量（5 mg. 或以下），故雖濫用為強壯劑或壯陽劑，僅賴其暗示作用，除有損醫德浪費金錢外，尚不致為害。至於賜保命類，根本不是內分泌，亦無確實療效，其作用亦唯暗示是賴，茲不再贅。

第二節 甲狀腺 (Thyroid)

化學 甲狀腺內膠狀液恐即甲狀腺之內分泌。其主要成分係一種含碘之球蛋白，稱甲狀腺球蛋白 (Thyroglobulin)，或稱含碘甲狀

腺球蛋白 (Iodo-thyroglobulin)，其碘量不定，可低至幾等於零，高達 1.7% 左右。分子量約在 675,000 上下。水解後則得兩種含碘之氨基酸：甲狀腺素 (Thyroxine) 及雙碘乾酪酸 (Diiodo-tyrosine)。二者之構造如下：



甲狀腺素之生理作用與甲狀腺球蛋白無異，但雙碘乾酪酸則幾無作用（僅及甲狀腺素之萬分之一）。

甲狀腺素之人工合成，早在 1927 年。近年來，因合成甲狀腺素之價格太高，學者致力於活動性加碘蛋白質 (Active Iodo-proteins) 之製造研究，以冀減低其成本。Abelin 等最早於 1933 年自加碘清蛋白中提出甲狀腺素樣之有效成分稱 Homothyroxine。Lerman & Salter (1939) 採用加碘血清於粘液水腫之治療，併發現水解後之有效成分在酸中不溶。Reineke 等 (1942, 1943) 則研究蛋白質加碘作用之最適當狀況。最近英國學者 Blaxter, Rivers & Randall 等 (1945) 對於加碘蛋白質之製造，鑑定及增加乳牛乳量之應用等，有詳細之報告，對於此問題，最近 Reineke 在 1946 年之 *Vitamins & Hormones Vol. IV* 中有專文介紹，學者可以參考。

生理 甲狀腺內分泌之主要作用，為促進新陳代謝，即所謂產熱作用 (Calorigenic Action)。全身所有細胞之代謝及各種食物之燃燒，均受其影響而加速進行。

甲狀腺之代謝作用乃正常發育所必需。先天性甲狀腺機能不足則

成克汀病 (Cretinism)：患者身體短小，智能低劣，乃其特徵。成年後患甲狀腺機能不足者則成粘液水腫 (Myxedema)：基礎代謝率 (BMR) 降低 20—40%，全身生理機能減退，腦力遲鈍，肌肉軟弱，性慾消失，皮膚乾粗而腫，毛髮稀落。

甲狀腺與其他內分泌腺有密切關係。腦垂體前葉之甲狀腺激動素 (Thyrotropic Hormone) 乃甲狀腺正常機能之動力源。前者如有缺乏，則甲狀腺發生萎縮變化而分泌減少。反之，甲狀腺激動素分泌過多時，則甲狀腺組織增生而腫大，甲狀腺分泌亦增加：缺碘時成單純性甲狀腺腫或地方性頸瘤 (Simple or Endemic Goiter)，不缺碘時則成中毒性甲狀腺腫或毒性甲狀腺病 (Toxic Goiter or Thyrotoxicosis)。

甲狀腺機能之高低，對於其他內分泌腺均有深切之影響。胸腺之退化繫於甲狀腺之機能正常。甲狀腺機能過盛足以增加鈣之排泄與副甲狀腺之肥大。性腺之機能與甲狀腺同進退。而碳水化合物之新陳代謝，亦與甲狀腺有密切關係 (參閱 Houssay: The Thyroid and Diabetes, Vitamins & Hormones Vol. IV, 1946)。

藥理 吸收——甲狀腺球蛋白與甲狀腺素均能自胃腸道吸收，故口服有效。甲狀腺粗製劑中有效成分之吸收，較純粹之甲狀腺素為佳。後者則可作注射用，但注射後之作用並不較口服為速。

作用時間——甲狀腺作用遲緩，一劑後約需 24 小時始行表現其作用，約經 7—10 日後作用始達最高點，此時基礎代謝率最高。停藥後，代謝率緩降，普通經三週後始恢復至其原有水準，但亦有長達 70—80 日者。因此每日服用甲狀腺製劑有積蓄作用，而劑量適當與否，非數週後不能確定。

動物敏感度——一般言之，食肉獸對於甲狀腺最不敏感，而人類則最敏感。家犬可忍受每日 6 Gm./Kg. 之劑量，其致死量為 10—20 Gm./Kg.

新陳代謝——甲狀腺能刺激代謝作用而增高代謝率。靜脈注射甲

狀腺素 1 mg. (相當於乾燥甲狀腺 1 Gm.)，增加正常人之基礎代謝率平均約 2.8%。較大劑量則按比例增加之。但甲狀腺機能減退者對此特別敏感，如呈高度粘液水腫之成年病人，每日祇需甲狀腺素 2mg，即足維持其代謝率於正常水準。

此種代謝刺激，由於甲狀腺對細胞之直接作用。自預經甲狀腺處理之動物取出組織切片，在體外亦呈高度之呼吸活動。對於食物中各種營養成分（碳水化合物，蛋白質及脂肪）之燃燒，同樣增加之，故呼吸系數（R.Q.）不變。由於蛋白質（外來者與體內者）之破壞增加，尿中氮排泄量大增。

甲狀腺能增加葡萄糖與奶糖之腸道吸收，故奶糖試法 (Galactose Test) 曾用於甲狀腺機能過常症之診斷。將奶糖 40 Gm. 給予病人口服後，在不同時間測定其血中奶糖水準，甲狀腺機能過常者之奶糖水準較正常高達三倍之多 (Althausen et al, 1940)。此外，甲狀腺亦能降低葡萄糖耐受度 (Glucose Tolerance)，減少肝中動物澱粉含量，對抗胰島素之作用（後則增加之），故有產生糖尿病 (Diabetes) 之趨向，對於既有糖尿病者則加重之。

水之代謝亦受甲狀腺之影響。甲狀腺機能減退時，細胞內水分積蓄而致『粘液水腫』，服用甲狀腺後，至少於此種病人引起利尿作用。

甲狀腺亦能增加鈣之排泄，於甲狀腺機能過常者，因此可致骨質疏鬆症 (Osteoporosis)。

體溫調節亦可受其擾亂而體溫上昇，恐因甲狀腺內分泌直接作用於體溫中樞所致。

循環——甲狀腺之產熱作用，恆伴以循環刺激。心適血量 (Cardiac Output) 增加，周圍血流一般增加。心動過速 (Tachycardia) 往往為陣發性。收縮期血壓昇高，而舒張期血壓則無變化。

肌肉——大劑量甲狀腺能變化橫紋肌而逐漸產生輕度肌弱症，終致肌萎縮。此種變化恆伴以肌酸尿 (Creatinuria) 及心肌與橫紋肌中肌酸量之減少。

生殖系——月經期及妊娠期內甲狀腺多少腫大，足徵甲狀腺對於生殖系之關係。甲狀腺機能減退時則致生殖系之機能障礙。反之，女性素能抑制甲狀腺之機能，使之退化，而增加其碘貯量。於雄動物，甲狀腺製劑能減少精子之產生，睪丸與副生殖器之重量。

變形——甲狀腺製劑能促進兩棲類動物之發育而於數日內即使之變形 (Metamorphosis)。此種作用須有腦垂體存在時始能發揮之，因於摘除腦垂體之蝌蚪，甲狀腺不能使之變形。

其他作用——此外，甲狀腺亦能中斷動物之冬眠 (Hibernation)；刺激造血器官，而產生網織細胞增多 (Reticulocytosis)；減少血中胆固醇 (Cholesterol) 量；刺激胃腸之收縮及其分泌；增加小鼠對於 Acetonitrile 之耐受性。

生物鑑定——除結晶性甲狀腺素可用物理化學方法鑑定外，粗製甲狀腺製劑則可測定其中有機碘量或用生物方法鑑定其效價。其方法有數種：(1) 動物之氧消費量或 CO_2 排出量之測定法，(2) Guder-ratsch 氏之蝌蚪變形試法，(3) Reid Hunt 氏之 Acetonitrile 法。

毒性反應——逾量之甲狀腺恆能產生毒性反應：輕者為出汗，體重減少，易於激動發怒；重者為腹瀉，痙攣，嘔吐，應激能加增，肌肉顫動，體重急減，脈搏加速及發熱。如遇此種重症，即應暫停甲狀腺，嗣後劑量應予減少。在治療期間，每分鐘脈搏不應超過一百，神經症狀不應任其持續不退，體重 (除粘液水腫及肥胖症外) 不應過度減輕。

製劑 法定製劑有甲狀腺與甲狀腺素。此外尚有粗製甲狀腺素。

甲狀腺素 (Thyroxinum, Ch. P., U. S. P.; Thyroxinsodium, B.P.) 係白色結晶性粉，微溶於水，每次劑量 0.1—2mg. 可作靜脈注射用。

甲狀腺粉 (Thyroidium) 係乾燥甲狀腺之微黃色粉末。U.S.P. 品含 0.17—0.23% 之甲狀腺碘，每次劑量 0.06 Gm. B.P. 品含 0.1% 之甲狀腺素碘，每次劑量 0.05—0.25 Gm. 普通用含藥 0.03, 0.06 至

0.1 Gm. 之片劑。

粗製甲狀腺素 (Thyroxin Fraction, NNR)，僅作口服用，有相當於 0.2, 0.4, 0.8 及 2.0 mg. 甲狀腺素之片劑。

治療應用上，甲狀腺素無勝於甲狀腺粉之處。口服時，甲狀腺粉之吸收較甲狀腺素為易，而價格遠較後者為廉。甲狀腺素可作靜脈注射，乃其特點，但其作用既不較口服為速，臨床上亦無絕對需要注射之適應證。

用途 甲狀腺製劑之主要用途為甲狀腺機能減退症，即粘液水腫與克汀病。

粘液水腫——甲狀腺對於此病，功效迅速而顯著，如治療適當，病者可完全保持正常，壽命亦不縮短。治療上最適宜之製劑乃甲狀腺片劑，劑量視病情之輕重，病期之長短及合併症之有無而定。最初三四內每日劑量約為 0.1—0.2 Gm.，嗣後可酌減，俾基礎代謝率得以保持於—5% 左右。基礎代謝率寧使其稍低於零；如高於零，病者反覺不適。對於大多數病例，每日 0.06, 0.09 乃至 0.12 Gm. 之劑量即能維持此水準。此係指成人而言。對於兒童之粘液水腫病例，則基礎代謝率應在—5% 左右，俾得正常發育。初試小劑量，逐漸增加以達到適當之劑量，此量可高達成人劑量。

如病者有腎炎，冠狀血管硬化及高血壓等嚴重合併症，則劑量應稍小，開始劑量不宜超過 0.06—0.09 Gm.

大概言之，代謝率之提高及適宜劑量之決定，每需時三四週之久。在治療期間應時常舉行基礎代謝率之測定。嚴重毒性反應務宜避免。

克汀病——本病治療愈早愈佳。如治療能在六月至一歲以前開始，則每可得正常之身心發育。始治療過遲，則難望完全恢復正常。治療劑量，隨年齡，病情及代謝率而定，茲將 Means (1937) 之劑量表列下，以供參考：

年齡	每日劑量
2—4 月	6 mg.
4—8 月	12 mg.
9—12 月	18 mg.
1—24 月	24—45 mg.
2—4 歲	30—90 mg.
4—12 歲	60—180 mg.

其他——除上述之甲狀腺機能減退症而外，甲狀腺製劑亦用於其他種種情形。此種病人大多有低於正常之基礎代謝率，但與甲狀腺機能並無關係，且對甲狀腺製劑較不敏感，往往即用大劑量亦不見效。Means 氏主張，凡病人經每日 200 mg. 之甲狀腺治療而仍不見效者，即不應給以更大劑量。

臨床上，凡代謝率過低而並無粘液水腫之病人，不問其是何症狀，恆試以甲狀腺製劑。如慢性便秘，月經不調，不孕症及習慣性流產等，偶能奏效。即代謝率並不低於正常之病例，有時亦能奏效。此外，關節炎，血管運動神經性鼻炎，反復發作性角膜潰瘍，數種慢性皮膚病如牛皮癬 (Psoriasis)，紅糠疹 (Pityriasis rubra)，魚鱗癬 (Ichthyosis)，溼疹及禿髮症等，亦常用之，偶亦奏效。

對於肥胖病之治療，甲狀腺最常被應用或濫用。其目的在人工產生多少甲狀腺機能過常症，以增加脂肪之燃燒。此法自不若限制飲食之妥善。

第三節 抗甲狀腺藥物 (Antithyroid Drugs)

藥物之能減少甲狀腺機能者稱抗甲狀腺藥物。近數年來對於此類藥物之研究頗有進步，硫脲 (Thiourea) 及硫氧嘧啶 (Thiouracil) 等新藥之發現，使吾人對於甲狀腺機能過常之病例，能用藥物控制之。此類新發現之抗甲狀腺藥物對於甲狀腺是一種矛盾現象，即其內分泌機能雖受抑制，但組織反見增生肥大 (故此類藥物原稱 Goitrogenic

Drugs) , 適與普通器官機能抑制時組織發生萎縮者相反(Williams Arch. Int. Med. 776:479. 1944) 。

碘 (Iodine) 碘為構成甲狀腺素之重要元素，適量之碘為甲狀腺正常活動所必需。碘量苟有不足，則甲狀腺增生肥大，後則組織發生退化，而腺內膠狀液 (Colloid) 大大增加，但其中碘量極少。此種病症稱為單純性甲狀腺腫或地方性頸瘤。

碘之生理需要——成人之每日碘需要量為 0.05—0.1 mg.，半年約需 0.02—0.04 Gm. 兒童，青年期女子及妊婦之碘需要量較高。

單純性甲狀腺腫之碘預防——碘化物之用於甲狀腺腫之預防，乃預防醫學中最有效而最經濟方法之一。其最常用之方法，係將碘和入食鹽。美國之含碘食鹽 (Iodized Salt) ，每十萬份中含碘化鉀一份，每日平均消費此鹽 10 Gm. ，即可得碘 0.075 mg.，足夠常人之生理需要。瑞士甲狀腺腫委員會規定之含碘食鹽，所含碘量僅及其一半。

如不用含碘食鹽，則亦可按時直接給予碘化物，以補充其需要：

(1) 半年法於學校中行之最便，可於每學期開學後第一星期每日給予碘化鉀 0.1 Gm. (十歲以下者) 至 0.2 Gm. (十歲以上者)，連服七天。(2) 每週法則於每週第一天給碘化鉀 6 mg. (3) 每日法則每日給碘化鉀 0.1—0.2 mg.

常規碘預防之潛性危險——長期應用大劑量碘化物可能將單純性甲狀腺腫轉變為毒性甲狀腺腫。Kimball 分析美國 Cleveland 州之甲狀腺機能過常症 2,659 例，發現其中 300 例係由碘化物所致或由碘化物而加重，但其所用碘化物，幾無不大大過量。至於上述之預防用劑量，據 Means (1935) 之意見，甚為適妥，決無害處。

單純甲狀腺腫之碘療——在其代償性增生之早期，採用預防劑量之碘化物，極為有效，約經一年之治療後，可得最大限量之縮小。既達退化期，萎縮期或膠狀液期，則碘治療不復有效；若未變結節狀，則仍可一試碘劑。對於晚期病例 (即常見之頸瘤病例)，亦可一試甲狀腺粉，每日約 60 mg. 左右，繼續一年以上，其效或較佳。

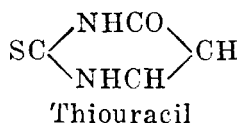
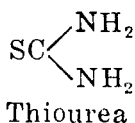
毒性甲狀腺腫之碘療——碘之用以預防單純性甲狀腺腫，其理至明，蓋該病原由缺碘而起。但碘劑對於甲狀腺內分泌過多所致之毒性甲狀腺腫，竟亦有卓著之療效，誠令人大惑不解，至今未得合理之解釋。用碘後，24小時內即見減輕；基礎代謝率逐漸降低，一部分病例可於一至二週內降至正常水準。用碘而不見效者，僅約3%。惜其功效多不持久，治療縱繼續不斷，三數週後，各種症狀逐漸復發，代謝率亦隨之升高。故碘療一法，不能用以長期治療毒性甲狀腺腫，僅用於本症之診斷，及常規用於本症手術切除前之準備，使症狀暫時減輕，而使手術死亡率大大減低。

碘劑之種類與劑量與其療效無大關係。最常用之製劑係盧戈氏溶液 (Lugol's Solution) (10% 碘化鉀溶液中加碘 5%) 或碘化鉀或碘化鈉之飽和溶液，其每次劑量均係 0.3 cc.，每日可服三次。較大劑量雖無不良反應，但效力不見加大。

放射性碘 (Radioactive Iodine) ——最近 Hertz & Roberts, Chapman & Evans (J.A.M.A 131:81,86,1946.) 報告採用放射性碘於毒性甲狀腺腫之治療，結果甚為滿意。數週內未服碘劑之病人，如給以放射性碘內服，則於極短時間內大部 (80%左右) 集中於甲狀腺內，即於腺組織內放出射線，使腺組織萎縮。此種體內照射療法 (Internal Radiation) 與 X 光線療法之結果相似，但前者有二優點：(1) 射線毋需穿過皮膚及其他組織，(2) 在腺內均勻分配。放射性碘製劑係無味液體，製成後數小時內即令病人口服，其劑量係依 Millicurie 計算，按腺腫之大小而定，普通一劑即可，少數病例需用二至三劑。服後偶發放射病輕微症狀如發熱惡心等，一二日即愈。兩組試用病例共計 51 例，其中五分之四均恢復正常，BMR 於 1—5 月內降至正常，而腺體亦收縮至正常大小。

硫氧嘧啶 (Thiouracil) 自 1943 年硫脲 (Thiourea) 與硫氧嘧啶被用為毒性甲狀腺腫之治療以後，吾人又將再行考慮此症是否必須採用外科手術，換言之，對於此症內科治療是否可以代替外科手術

。蓋此類藥物與碘不同，長期服用，可以長期奏效。考其發現經過，可謂係一無關本問題之意外收獲。1941年，Mackenzie等以磺胺胍飼鼠，研究其是否可以抑制動物腸內細菌之維生素合成作用時，發現鼠用磺胺胍6—16週後，其甲狀腺有增生充血之現象，而BMR亦隨之降低。此等變化可用甲狀腺素防治之，但不受碘之影響。1942年，Richter & Clisby二氏發現 Phenylthiourea, Kennedy氏察及 Allylthiourea亦均能使甲狀腺腫大。Astwood等於1943年研究各種化學構造不同之化合物之抗甲狀腺作用 (J. Pharmacol. 78: 79)。氏於詳細試驗106種化合物後，發現 Thiourea (—NHSCNH—) 與 Aniline (NH₂C₆H₄—) 兩種構造，對於白鼠均有多少抗甲狀腺作用。前類中以硫脲與硫氧嘧啶為最佳，試於毒性甲狀腺腫三例，獲得滿意結果。後類中有各種磺胺類化合物及氨基安息香酸等，其中以磺胺嘧啶之效力為最大。嗣後採用硫脲與硫氧嘧啶於毒性甲狀腺腫之臨床報告，風起雲湧，關於硫氧嘧啶之文獻尤為豐富，蓋此藥現已公認為抗甲狀腺藥物中之代表，美國醫學會已于1947年3月將此藥收入N.R.中，其重要可知。



(2-Thio-6-oxypyrimidine)

性狀——硫氧嘧啶係結晶性粉，色白，略帶微黃，味苦。在300°C左右熔融。微溶於酒精，水及醚，不溶於氯仿與苯。其飽和水溶液之pH為4.8—5.5。

吸收分佈及命運——口服後在胃腸中迅速吸收，一小部分則在胃腸中破壞。吸收後分佈於全身組織。血球中之濃度，較血漿中者高數倍；腦垂體，甲狀腺，腎上腺與骨髓中之濃度，較其他組織中者為高；皮膚與肌肉中之濃度甚低。多數組織中之濃度較血中者高數倍。乳中之濃度較其他任何體液為高。亦能通過胎盤而入胎兒體內。

血中濃度，在口服後經十五至三十分鐘即達相當高度，於一二小時達其頂點，然後迅速下降。24小時以後，血中幾不能查出。硫氧嘧啶之排泄，取道於腎，24小時內之尿中排泄量約佔口服量之22—48%。腎機能不良者，排泄較少。未排泄之硫氧嘧啶，於一二日內破壞殆盡。各種組織分解硫氧嘧啶之能力，就同重量言，以腦垂體為最強，甲狀腺與腎上腺次之，分解產物，現尚未明。

作用——硫氧嘧啶以及其他硫脲衍化物對於動物之主要解剖變化係甲狀腺腫。甲狀腺組織增生，腺泡細胞呈高柱狀，泡內膠性液大為減少，含碘極少；此種解剖變化與毒性甲狀腺腫無異。但此種動物之甲狀腺機能則恰與毒性甲狀腺腫相反，不僅無過常現象，且顯著減退，與粘液水腫相似。此類藥物對於人體之作用，與見諸動物者大致相似。其作用方式尚未完全明瞭。據目前所知者，此類藥物能減少甲狀腺之集中無機碘作用（由放射性碘實驗證明），且能妨礙甲狀腺之合成甲狀腺內分泌作用，但並不能對抗既成之甲狀腺內分泌或甲狀腺素作用。故用藥後，須經相當時日，待體內之既成甲狀腺內分泌完全消耗後，始能表現其抗甲狀腺作用。至於用藥後甲狀腺本身之變化，由於甲狀腺機能減退所致之腦垂體刺激，如預將動物之腦垂體剔除，即無此現象。茲將硫氧嘧啶之作用摘要如下：

硫氧嘧啶及其他硫脲衍化物→抑制甲狀腺內分泌之合成→甲狀腺內分泌缺乏→代謝率降低→腦垂體代償性增加甲狀腺激動素之分泌→甲狀腺組織增生。

臨床用途及療效——正常人之甲狀腺內存貯內分泌量甚富，故如服用硫氧嘧啶，須經數月，待存貯之內分泌消耗殆盡後，始發生作用。然於毒性甲狀腺腫病人，其甲狀腺內分泌合成後即輸至全身而引起種種症狀，腺內存貯量則甚少，故用藥後三數天即能奏效。但新近接受碘療之病例，因腺內膠狀液增加，內分泌存貯量亦增，故本藥之奏效亦緩。皮膚潮紅與流汗常先減輕，其他毒性症狀隨以輕快，三四週內病人在各方面均有顯著改善，二三月後病人常能恢復其工作。

BMR 於用藥後第十日左右即開始降低，平均三四週後常能恢復正常。體重之增加，尤為本療法之特徵。硫氧嘧啶開始後不久即見體重之增加，常甚顯著，平均每例可增加九磅左右。至於心動過速與脈壓二者之恢復正常則最遲。眼球突出常不受硫氧嘧啶之影響，普通可見輕微之減輕，但亦有反而加重者。惡性眼球突出症 (Malignant Exophthalmos) 病例，用藥後恆加重，可給予乾燥甲狀腺，每日30—90mg.，約給數星期，有時有效。頸瘤之大小，亦無顯著之影響；與碘療法不同之處，硫氧嘧啶治療後其質變軟，碘治療後其質變堅。

硫氧嘧啶主要應用於毒性甲狀腺腫之手術前準備及該種病例之不能施行手術者。若欲採用此藥治療以代替手術，各方意見尚不一致，蓋此藥不能根治，停藥後多數病例於六月至一年內復發；雖復發時服此藥仍效，且長期服用小量亦能預防其復發，然因此藥具有相當毒性，服藥過久或屬不妥，故不如手術根治之較痛快也。著者認為對於輕症而合作之病人，如能週期就診檢查，不妨試用此藥以代手術，停藥後如有復發傾向，即再用藥防制。據 Bartels (A. J. Medicine. 2: 150, 1947) 之報告，本藥治療之 21 例，停藥後繼續觀察兩年半，無復發者 8 例，復發者 13 例。復發與否與用藥時間無關。大凡輕症病例，不問有無治療，不問用碘或硫氧嘧啶，可長時間不發病；反之腺腫甚大或 BMR 甚高之病例，則停藥後六月內多有復發。

採用本藥於毒性甲狀腺腫之手術前準備，較碘劑為滿意。蓋此藥不愁久用失效，故其準備極為充分，手術時病人可與健康者無異，手術時麻醉及手術後經過均甚安穩，手術死亡率大為降低，不復如過去甲狀腺手術病例之令人担驚受怕也。但此藥用於手術前準備有一缺點，即腺組織脆軟多血，手術時較為困難；此種缺點可以補救：於硫氧嘧啶準備後期，在預定手術前二三星期中，加給碘劑，可使腺質變為堅實，易於手術。

對於毒性腺腫 (Toxic Adenoma) 或結節狀甲狀腺腫 (Nodular Goiter)，本藥限用於手術前準備，不得用以代替手術。對於此

種病例及**毒性**甲狀腺腫之得病甚久者，腺質均變堅質，故於本藥之手術前準備治療時，毋需加給碘劑。

毒性反應——**硫氧嘧啶**之最大缺點，係其**毒性**反應之高發生率。但多數學者認為**硫氧嘧啶**之反應，尚不如其他方法治療**毒性**甲狀腺腫時所發合併症之多，故仍值得採用。據 Van Winkle et al (J.A.M.A. 130:343, 1946) 統計文獻中採用本藥之 5745 例中，發生**毒性**反應者約佔 13%，最常見而最嚴重者為**顆粒性**白血球減少症 (Granulocytopenia)，白血球減少症，**藥熱**及皮炎。黃疸，紫癍 (Purpura) 及貧血亦有報告，但較少見。

顆粒性白血球減少症約佔 2.5%，於用藥之最初數星期中發生，與劑量無關。死亡率約在 30% 左右。一旦發現，應立即停藥，並採用每日 50 萬單位之青黴素治療之。

白血球減少症亦見於用藥初期，約 4.4%，與劑量無關。與**顆粒性**白血球減少症間並無明確之關係。

藥熱見於 2.7%，大多數於最初 4 週內發生，與劑量無關。

皮炎見於 3.3%，最普通者為**蕁麻疹**，並不嚴重，但繼續用藥時應加審慎。

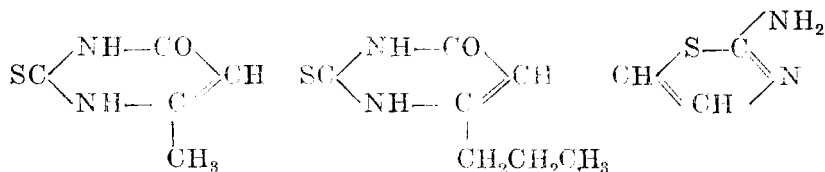
除**顆粒性**白血球減少症外，各種反應於停藥後多能自癒。因嚴重反應均於治療初期發生，故於用藥之最初 12 星期中，應特別注意，對於門診病人必須告以此種反應之信號（如發熱，喉痛，流涕或全身違和等），一旦發生須立即停藥就診。

劑量——最初每日 0.4 Gm.，分三或四次口服。待症狀消失或 BMR 已降至正常水準時（約 3—7 星期），即應將每日量減為 0.1—0.2 Gm. 以維持其療效。

一部分病例用藥後並不迅速見效，至少須給藥一月，如仍無效，始可放棄。預用碘療之病例，奏效更緩，至少須用藥二至三月後，始可確定其無效。

更新之抗甲狀腺藥物 最近有數新藥物問世，其**毒性**較**硫氧嘧啶**

為低，而療效相等或較佳。最著者為丙烷硫氧嘧啶，甲烷硫氧嘧啶及氨基噻唑。



Methylthiouracil Propylthiouracil Aminothiazole

丙烷硫氧嘧啶 (Propylthiouracil) : Astwood & VanderLaan (Ann. Int. Med. 25:813, 1946) 比較三百餘種藥物後發現 Propylthiouracil 與 Ethylthiouracil 對於實驗動物之療效十倍於 Thiouracil，對於人類之療效五倍於 Thiouracil。二氏之一百例及 McGavack 等 (Am. J. Med. 2:144, 1947) 之一百例，試用成績頗稱滿意，有效而安全，嚴重反應未見一例。但其有效劑量各人間差別甚大：初期每日劑量 75—250 mg.，待症狀消失或 BMR 降至正常後，則用每日 25—75 mg. 之維持劑量。

甲烷硫氧嘧啶 (Methylthiouracil) : 劑量與 Thiouracil 相同，副作用較少。據 Wilson (Lancet 1:640, 1946) 報告，此藥奏效較 Thiouracil 為速，維持劑量較小。

氨基噻唑 (Aminothiazole) : 此係法國 Jeantet 氏於製造磺胺噻唑之藥廠中，偶然發現處理 Aminothiazole (係 Sulfathiazole 之原料) 之工人日久發生甲狀腺腫，乃加以精細觀察，即發現此藥亦具抗甲狀腺之療效。嗣經 Bovet 等 (Lancet 1:731, 1946) 試于毒性甲狀腺腫 129 例，證明其療效與 Thiouracil 相似，而安全過之，無一例發生顆粒性白血球減少症或其他毒性反應。每日劑量 0.3—0.4 Gm.，分三次或四次服，維持劑量為 0.1 Gm.。

第四節 副甲狀腺 (Parathyroid)

化學 副甲狀腺內分泌目前尙未提純，自其性狀而言，係一種蛋白質。呈蛋白質之特殊反應，不能滲析，經酸鹼加水分解或蛋白質分解酵素作用後失其效力。此點足以說明此劑何以口服無效。

作用 副甲狀腺浸膏含有副甲狀腺內分泌，注射後能解除副甲狀腺摘除後之手足搐搦 (Tetany) 而使其保持健態，故能完全代替副甲狀腺之機能。

注射於正常動物，可使其血鈣上昇，如反復注射大量，可使血鈣水準達 20 mg %，即約正常之一倍。血鈣之上昇緩慢，經 8—16 小時後始達其頂點，再經 30 小時左右始緩緩下降至正常水準。同時，血中無機磷量則隨血鈣之增加而減少，尿量大增，尿中磷，鈣及氯化物之排泄量均增，磷之排泄量增加尤著。

長期注射大量副甲狀腺浸膏，可產生進行性骨中石灰質脫失及骨之吸收，骨髓之纖維組織化及種種畸形，與臨牀上副甲狀腺機能過常所致之纖維性骨髓之纖維性骨炎 (Osteitis fibrosa) 完全相同。

過量之副甲狀腺浸膏亦於動物產生種種急性中毒症狀：尿量減少或尿閉，食慾缺乏，腸內出血，嘔吐，思睡，無力，最後昏迷而死。此種症狀係續發於體液及電解物之損失（由初期之多尿及嘔吐致之），與血鈣過多無關。

臨牀上過量時，須待血鈣水準達 14 mg. % 後始發生食慾缺乏，惡心及過度疲乏感。

至於副甲狀腺內分泌何以能使血鈣增加，學說紛紜，目前尙無定論。

此種內分泌之與鈣磷新陳代謝有關係，顯係事實。過去學者多信其主要作用係在動員骨骼中之鈣以保持血鈣於正常水準，至於血磷之降低則係續發性變化。但十餘年來，學者觀念漸多改變，而認磷之代謝乃係副甲狀腺內分泌之作用重點。副甲狀腺之最早作用係在抑制腎細管中磷之再吸收，因此磷酸排泄量激增而血磷降低。血磷之降低，動員骨中之磷以補充之；因鈣與磷在骨中密切相關，故鈣亦隨之動員

至血中；又因鈣之排泄較磷爲少，故血鈣逐漸增加矣。此說之主要支持，係 Tweedy 等之實驗 (A. J. Physiol, 115:514, 1936)。氏等發現副甲狀腺浸膏不能使預先摘除腎臟之動物發生作用。此種結果業經 Neufeld & Collip (Endocrinol, 30:135, 1942) 加以證實。並發現腦垂體後葉浸膏所產生之尿閉，亦能阻遏副甲狀腺浸膏之增加血鈣作用；或於注射副甲狀腺浸膏後，加用酸性磷酸鈉以維持其血磷於正常水準，亦可防制血鈣上昇之現象。凡此各點均證明增加血鈣作用端賴腎臟機能之正常及血磷之降低。然最近 Monahan & Freeman (A. J. Physiol, 142:104, 1944) 之實驗報告則反對此種說法。氏等於摘除腎臟之動物，再摘除其副甲狀腺，其血鈣之降低較未摘除腎臟者爲甚。若將副甲狀腺浸膏給予前者（腎臟與副甲狀腺均已摘除者），其血鈣之昇高，較後者（僅摘除副甲狀腺者）爲著。

用途 副甲狀腺浸膏 (Parathyroid Extract) 在 U.S.P. 中稱 *Injctio Parathyroidi*，專作注射之用，口服無效。其效力用生物方法鑑定之，一單位係皮下注射於 10—12 公斤健康雄犬，在 16—18 小時內使其血清鈣量增加 1 mg. % 所需劑量之 1/100。藥典製劑每 cc. 中含 100 單位。

普通注射於皮下，必要時亦可注射於靜脈內。其作用緩而持久，一次注射後，其作用可維持一二日之久。反復應用可產生抗體而失效。

副甲狀腺浸膏之臨牀應用須加審慎，因其不無中毒危險。患者應住院，定時測定其血中鈣與磷量。

其主要適應證爲副甲狀腺機能減退 (Hypoparathyroidism)。對於血鈣甚低而手足搖擗甚劇之病例，可用 100 單位，一次或分數次注射。對於較輕病例，10—20 單位即足。但此劑作用徐緩，故對於手足搖擗病例應以鈣劑作靜脈內注射以求速效。一待急性發作停止後，即應採用飲食療法（高鈣低磷之飲食）以防其復發。連續應用副甲狀腺製劑，不僅不經濟而不方便，且有中毒危險或逐漸失效。Dihy-

drotachysterol (D.T.10) 在化學上與丁種維生素相似，藥理上則與副甲狀腺內分泌相類，亦能增加血中鈣量，對於副甲狀腺機能減退症亦效，且具可以口服長服亦效之優點，應用較便。最初每日服用其油溶液3cc.，一待奏效後可用其維持劑量，每星期服3—5次，每次1cc. 丁種維生素則能增加腎細管內磷酸鹽之再吸收而減少其尿中排泄量。小劑量時，增加骨內之石灰質沉着，故其作用適與副甲狀腺內分泌相反。大劑量時，則亦動員骨幹內之石灰質而使血鈣增加。

手足搐搦 (Tetany) 之與副甲狀腺無關者，並非副甲狀腺浸膏之適應證。與佝僂病 (Rickets)，骨質軟化病 (Osteomalacia) 等相關之手足搐搦，應予丁種維生素與鈣劑，其效較佳。胃性手足搐搦 (Gastric Tetany) 由於嘔吐不止所致之鹼中毒 (Alkalosis)，宜採用鈣劑與成酸性鹽類。

副甲狀腺製劑亦曾廣用於各種出血，如腸出血，肺癆咯血，子宮出血，扁桃體手術後出血等，其效並不確實。據 Shelling (1935) 之意見，如用 15—30 單位注射三至四次後仍不見效，即應放棄，蓋續用亦屬徒然也。

第五節 胰島素

化學 Banting & Best 於 1922 年自胰臟中製出胰島素，至 1926 年 Abel 製出結晶性之純品，目前多數商品均係自結晶品製成。

胰島素乃一種蛋白質，實驗式係 $C_{45}H_{89}O_{14}N_{11}S$ ，分子量約 35,000，約為血清白蛋白分子量之一半。種種化學反應均能減少，或消滅其作用。結晶胰島素中常含微量之鋅或其他金屬，但胰島素之作用並不依賴此種金屬之存在。自各種動物 (牛，豚，魚，人及野牛) 胰臟製出之胰島素，性質完全相同，免疫反應亦同。

胰島素過多症 胰島素過多症 (Hyperinsulinism) 普通見于胰島素應用過量時，偶亦由于胰腺腫所致之胰島素分泌過多，後者必須

手術治療。大量胰島素對於正常動物之主要變化係血糖急劇下降所致之血糖過少症 (Hypoglycemia)，一切症狀均直接間接由此而起，茲表列于下：

1. 神經性

(甲) 自主神經性：流汗，蒼白，潮紅，流涎，心動過速。

(乙) 精神性：焦急，錯亂，易激動，違拗症，呆木，興奮，強暴。

(丙) 延腦腦橋性：口吃及其他言語障礙，重視，眼球震盪，瞳孔不同。

(丁) 皮質脊髓性：震顫，短時性麻痺，陽性 Babinski 氏徵，失語症，共濟失調，顫搐，驚厥，癱瘓樣發作。

2. 腸胃性

心口下沉感，饑餓，血糖下降至 75 mg.% 則發生饑餓收縮，更低則胃失緊張力，偶發嘔吐。

3. 心血管性

心動過速，額外收縮，血壓微昇，心肌有病之病例則有胸絞痛性發作。

大多數症狀起自中樞神經系統，而胰島素對此之作用業經充分研究。血糖缺乏期內，腦之氧消費量大大降低。查腦之呼吸系數為一，故此組織似僅能利用含水碳素，而其氧消費量之降低，即因缺乏燃料——糖分所致。大劑量之胰島素使動物血糖缺乏達十二小時以上，則腦可發生不能恢復之損害：皮質，底節 (Basal Ganglion) 及延髓嘴部 (Rostral Parts) 之節細胞被毀。此種動物如免于死，則呈皮質剝除之典型 (Decortication) 症狀。同時，血壓則恆能保持正常，直至臨死前始行降落。故吾人對於胰島素休克 (Insulin Shock) 一辭，不得認為與循環有關。

上述症狀中亦有一部分實由腎上腺素所致，蓋血糖過少症所致之中樞興奮增加腎上腺之分泌腎上腺素 (副腎鹼)。後者促進肝中動物

澱粉分解而動員葡萄糖以對抗胰島素作用。

有時，胰島素所致之血糖缺乏症症狀，難與糖尿病性昏睡 (Diabetic Coma) 相區別，臨牀上不可不注意，蓋兩者均可發生于治療中之糖尿病，而其治療方法適完全相反也。

胰島素缺乏症 胰島素缺乏症 (Hypoinsulinism) 臨牀上稱為糖尿症 (Diabetes mellitus)。據目前所知，此種缺乏多係絕對的，即因胰島素之分泌量不足；然一部分病例雖有正常量之胰島素分泌，但因組織對於此素作用之敏感度降低，或因對抗此素作用之其他內分泌如腦垂體前葉之“Diabetogenic Factor”增加，故呈相對的缺乏。對於前一種病例，胰島素甚為有效；對於後一種病例則其效不著，往往需用大劑量之胰島素始能奏效。

臨牀上，糖尿病之主要症狀為多尿，多飲，多食，消瘦及衰弱。由于葡萄糖之利用與存積機能被抑制，加以非含水碳素源之葡萄糖形成 (Glyconeogenesis) 之增加，因此血糖量大增而成血糖過多症 (Hyperglycemia)；血糖水準超過腎閾 (Renal Threshold)，即發生糖尿 (Glycosuria)。碳水化合物之利用既被抑制，脂肪之分解性代謝 (Catabolism) 遂增加以代償之，因此 R.Q. (呼吸系數) 自正常之 0.8—0.85，低降至 0.7 左右。此種脂肪之燃燒增加，不僅使身體消瘦，且能產生其不完全燃燒產物——酮類物質 (Ketone Bodies)，此類物質產生多量時即成酮病 (Ketosis)。此類物質均係含有四碳原子之脂肪酸： β -Oxybutyric Acid, Aceto-acetic Acid, Acetone。 β -Oxybutyric Acid 一酸並無多大毒性，故比較上無大害處。但 Aceto-acetic Acid 則有毒性，產量多時，刺激呼吸中樞而產生所謂“Air-hunger”之極深呼吸，並抑阻高級神經中樞而致人事不省——糖尿病性昏睡 (Diabetic Coma)。此種情形臨牀上亦稱酸中毒 (Acidosis)。蛋白質之新陳代謝亦被擾亂，一部分氨基酸變成葡萄糖，一部分則變成酮類物質。

其他內分泌對於碳水化合物代謝之影響 實驗上胰腺之切除能產生

糖尿病，臨床上糖尿病人死後解剖多現胰島之萎縮，故大部分糖尿病之由于胰之內分泌障礙，毫無疑義。但近年來，臨床上及實驗上之觀察，均指出其他內分泌對於糖尿病之產生亦有關係，至少對於一小部分病例如此。其重要論證如下：

- (1) 于 10% 左右之糖尿病病例，解剖時胰臟與正常無異。
- (2) 腦垂體機能過常症即末端肥大症 (Acromegaly) 常呈糖尿。
- (3) 于腦垂體機能減退症及腎上腺皮質機能減退症 (Addison's Disease) 之病例，葡萄糖耐量 (Glucose Tolerance) 恆增加，表示對胰島素敏感。
- (4) Houssay 等報告：腦垂體之剔除能顯減或取消剔除胰臟動物之糖尿病病狀。
- (5) 數種腦垂體前葉浸膏能產生酮病 (Burn 等之報告) 或產生糖尿病 (Evans 等之報告)。
- (6) 反復注射大量之腦垂體前葉浸膏，能使犬產生永久性糖尿病及胰島病變 (Young 之報告)。
- (7) Long 等發現腎上腺皮質對於含水碳素之新陳代謝及糖尿病之影響，與腦垂體前葉相同：剔除腎上腺皮質亦能減輕糖尿病之症狀，而腎上腺皮質浸膏對於正常動物亦有致糖尿病作用。

由上觀之，腦垂體前葉與腎上腺皮質二者均與碳水化合物代謝有密切關係，大體上此二者之作用適與胰相反，乃胰島素之對抗者。但此二者及胰島素本身之作用機構，現尚未完全明瞭，于下項論之。

除腦垂體前葉與腎上腺皮質而外，其他內分泌亦多能影響碳水化合物之代謝，僅其程度較輕而已。腎上腺素能增加動物澱粉之水解而將體內碳水化合物重行分配。甲狀腺素則增加組織內葡萄糖之氧化率及肝內動物澱粉之合成率。

胰島素之作用機構 剔除胰之犬，每日胰島素需要量約為 0.5—

1.0 Unit/Kg.，即每犬每日平均所需之結晶胰島素在 0.5 mg. 以下。重症糖尿病病人每日約需 60—70 單位，相當于 2.5 mg. 之結晶胰島素。又靜脈內注射 0.07 Unit (0.0032 mg.) 之胰島素，必須同時注射葡萄糖 0.25Gm.，始能維持血糖之正常水準。胰島素與葡萄糖之分子量分別為 35,100 與 180，故每一分子之胰島素能處理 15,300,000 分子葡萄糖之代謝。由此微量作用可知胰島素之作用，類如一種觸媒劑 (Catalyst)。

胰島素之作用機構，迄未明瞭。據今所知，胰島素之降低血糖作用，大概可分析為下列各種：

1. 增加組織內碳水化合物之作用。
2. 增加肌內動物澱粉之合成或減少其分解。
3. 減少肝內之糖質新生 (Glyconeogenesis)。

最近哥倫比亞大學之 Statten 氏綜合 Cori 等及其本人之實驗結果，創胰島素作用一元論 (J.A.M.A. 132:373, 1946)，誠如支加哥大學之 Soskin 氏所云，此說雖簡單明瞭，但其基本矛盾一日不解決，即不能成立。

四氧嘧啶糖尿病 四氧嘧啶 (Alloxan) 係尿酸之一種氧化產物

$$\begin{array}{c}
 \text{HN}-\text{CO} \\
 | \quad | \\
 \text{OC} \quad \text{CO} \\
 | \quad | \\
 \text{HN}-\text{CO} \\
 \text{Alloxan}
 \end{array}$$

。Jacobs (1937) 首先報告四氧嘧啶之注射可于家兔產生血糖過低症，靜脈注射葡萄糖可立刻救治之。其後 Shaw Dunn (1942) 于研究產生腎細管壞死之藥物時，無意中再發現四氧嘧啶對於家兔產生血糖過低現象，並發現其胰島組織呈現選擇性之完全壞死。經詳細觀察後，始知最初一小時左右，動物呈現血糖過多症，嗣後血糖急劇降低，最後發生血糖過低症性昏睡，同時胰島組織完全壞死。用大白鼠實驗，獲得同樣結果，但其中一部分動物得免于死，產生血糖過高及糖尿等症狀，與人類之糖尿病無異，亦可用胰島素治之。產生實驗性糖尿病，此法最便。

治療用途 糖尿病——胰島素乃糖尿病之特效藥物，但並不能治

愈之。足量之胰島素能使病人完全不發症狀，得享受正常之生活，停藥則症狀復發。輕症病例則可單用飲食療法治之。

胰島素之劑量隨個別病例而不同，故應斟酌情形規定之。初步計算，可根據病人尿中所排泄之糖量定之。每 1.5—2.6 Gm. 之尿糖，約需胰島素一單位以使尿中無糖。但初用時，如病人不能住院，則以採用此計算劑量一半，以後酌情增減以達其最適劑量，較為妥善。

如病人所需胰島素量甚小，則每日注射一次即足，應于早餐前給之，蓋此時血糖量常在其最高點。如用中等劑量，每日在 40 單位以下者，可于早晚餐前給之，每日二次。每日劑量在 40 單位以上者，則常須于每餐前給藥，有時就寢前亦須注射數單位。

影響胰島素作用及劑量之因素——採用胰島素時，必須詳知影響其作用之因素，俾便選定其最適劑量。

(1) 使用方法決定胰島素作用之速度與時間。病人離院前均學習無菌皮下注射之技術。注射部須輪流調換，同一部位連續注射數次可產生局部組織反應，而妨碍其吸收，病人應自備注射部位圖，以免此弊。最佳之注射部位係大腿皮下。對於糖尿病昏睡病例，須作靜脈內注射，以獲得迅速之療效。

(2) 肌肉活動增加含水碳素之消費量。如不願將胰島素劑量減少，則劇烈運動後往往發血糖過低症。故對採用胰島素治療之糖尿病病人，不僅應調節其飲食，亦應調節其活動。如吾人能將胰島素劑量碳水化合物食物量斟酌增減以配合新陳代謝需要，則對運動自毋需加以限制。按普通病人之胰島素需要量，多在住院而比較不活動期間規定之，故吾人對於肌肉活動之影響尤不可忘。

(3) 傳染能降低病人對於胰島素之敏感度，恐由毒素妨碍胰島素作用所致。故一旦發生傳染，即應酌增胰島素劑量。且血糖過高症能使數種傳染加速擴展，故血糖水準之保持于正常，對於此種病例尤為重要。

(4) 酸中毒亦能減少胰島素作用。故糖尿病性酸中毒常需大劑

量之胰島素治之。

(5) 發熱本身，恰如運動，能降低胰島素之需要量。

(6) 全身麻醉則增胰島素之需要量，故于糖尿病之手術前後應特別注意，

(7) 葡萄糖耐量 (Glucose Tolerance) 乃決定胰島素之最重要因素。而此耐量試驗前病人之飲食亦可影響其試驗結果。輕症病例之耐量僅較正常略低者可毋需胰島素，或其需要量甚小，然吾人應記憶者，此種耐量有時發生劇變，故胰島素之一劑量，不能保證其永遠適當。有于胰島素治療相當時期後，耐量改善而祇需飲食療法者；亦有胰島素需要量逐漸增加者。

(8) 月經常略增胰島素之需要量，偶有增量必要。精神激動，情緒緊張均能影響含水碳素之新陳代謝，故脾氣暴烈之病例于胰島素治療時常感困難。

(9) 其他內分泌障礙往往影響胰島素之作用，甲狀腺機能過常症及腦垂體（前葉）機能過常症均能減少病人對於胰島素之敏感度，對於此種病人往往需用較大劑量，始能奏效。

(10) 飲食乃決定胰島素劑量之主要因素。糖尿病人飲食必須供給足夠之熱量，蛋白質，礦物質及維生素。但其脂肪與碳水化物量之比例可大加改變。在胰島素發明之前，糖尿病人飲食無不多脂肪而少含水碳素。此種飲食雖可減少尿中糖量，但易致酸中毒。今則由于胰島素之應用，飲食中之碳水化物量毋需再加嚴格限制，蓋胰島素能增加含水碳素之利用，且含水碳素性食物亦能增加病人對於胰島素之敏感度。至于輕症病例之能用飲食療法處理者，自可採用高量脂肪低量碳水化物之飲食，以省却胰島素治療之麻煩。

糖尿病性昏睡 —— 胰島素對於糖尿病性昏睡 (Diabetic Coma) 有特效。已呈休克狀態者，則用胰島素作靜脈注射，第一劑20—40單位。此外，有主張皮下加給一劑持久作用性胰島素製劑（如 Protamine Zinc Insulin）者。同時應用大量等滲壓鹽水之靜脈內輸入以

控制休克。至于是否需要同時給予葡萄糖，各方意見尙未一致。多數學者則主張葡萄糖與胰島素同給之，每單位之胰島素注射，須伴以葡萄糖一公分。後者宜用高滲壓溶液靜脈內注射。驗劑之應用並無必要，用之不慎或反有害。

其他——對於食慾不佳所致之營養不良及體重過低，胰島素注射能刺激食慾而增加食量，可迅速增加體重。普通于每餐前 20—30 分鐘，注射 10 單位。但停止注射後，體重往往逐漸減輕，仍回復其原來情形。

胰島素與葡萄糖亦合用于種種非糖尿病性酸中毒。戒煙時亦有採用之者。

近年來胰島素曾被廣用于心智分裂症 (Schizophrenia) 之治療。所用劑量，須大至產生所謂胰島素休克之程度。但一部份學者對其療效仍表懷疑，且用時發生血糖過低與驚厥，不無危險，故僅精神病專家于設備良好之醫院中始可用之。

反應——糖尿病人之自用胰島素治療者，必須于離院前詳告以血糖過低症之危險，其先兆症狀及防治方法。此種反應多因胰島素過量或注射後不能按時用餐所致。病人須隨身攜帶少量糖食（糖汁方糖或普通糖果均可），一旦發現先兆症狀，即應吞服一二十公分。如仍無效而發生昏睡，則必須採用注射療法：腎上腺素溶液（1:1000）0.5 cc. 之皮下注射，或靜脈內注射 10% 葡萄糖溶液 200—400 cc.

此外，胰島素有時亦產生過敏反應，普通係注射部之局部反應。如經數週不消，則需改用他種牌號之製劑。

製劑 胰島素因係蛋白質，在胃腸內分解，故口服無效。目前胰島素製劑可分二種：（1）易吸收性胰島素注射劑，即普通胰島素或其結晶品之水溶液，皮下注射後迅速吸收，經 1—3 小時乃達其作用頂點，6—8 小時後作用消失。亦可作靜脈注射。（2）難吸收性胰島素注射劑，現有 Globin Insulin with Zinc 與 Protamine Zinc Insulin 兩種，皮下注射後，緩緩吸收而發揮其持久作用。

胰島素製劑需用生物鑑定法測定其效價。現行方法係將欲檢樣品與國際標準胰島素結晶，于家兔比較其降低血糖之效力，而以單位表示之。胰島素結晶一公絲含有 22 單位之效力。

胰島素注射液 (Injectio Insulin, Insulin Injection) —— 係胰島素粉之酸性水溶液 (pH 2.5)，內含 0.1—0.25 % 之 Phenol 或 Cresol 以保存之。每 cc 含 20, 40, 80 或 100 單位。商品經過二年即作過期，不得再用。皮下注射以不超過 1 cc 為佳。普通于餐前 15—30 分鐘注射之。劑量視各病例之情形酌定之。

結晶性含鋅胰島素注射液 (Crystalline Zinc Insulin Injection) —— 乃含鋅胰島素結晶 (Zinc Insulin Crystals) 之酸性水溶液，pH 2.5—3.5。亦用單位表示其效力。其作用與用途與普通胰島素注射液無異。

含鋅魚精蛋白胰島素 (Protamine Zinc Insulin) —— 胰島素之等電點 (Isoelectric Point) 為 pH 5.35，故在身體之 pH 時極易分解吸收。胰島素與鹼性魚精蛋白結合成鹽後，其等電點提高至 pH 7.3，故于體液中較難分解，吸收甚緩。加入鋅鹽後，可使其吸收更緩，且易保持其均勻之混懸狀態。此劑祇可作皮下注射，一次注射後，緩緩吸收而緩緩發揮其作用，須經過 12—24 小時後始達到其作用頂點。故糖尿病患者之須每日注射普通胰島素二三次者，如用此劑，一次足矣，此乃其優點。其劑量較小，約為普通全日量之 2/3。普通于早餐或晚餐前半小時乃至一小時半注射之。如于上午八時注射，則于翌日上午四時左右血糖達其最低點；如于下午八時注射，則血糖過低症于翌日下午四時左右發生，因在日間，較易管理。一般而論，此劑所發之血糖過低症，因係緩緩發生，故其症狀不若普通胰島素所致者顯著，而其發作時間較久。

含鋅血球蛋白胰島素 (Globin Insulin with Zinc) —— 此劑之作用時間介乎普通胰島素與含鋅魚精蛋白胰島素之間。其作用之頂點，約在注射後 8—16 小時，至 24 小時則其作用幾完全消失。用途

與劑量與含鋅魚精蛋白胰島素同。與後者比較，此劑有數優點：（1）作用較速，（2）血糖過低症較輕，（3）局部反應較輕。

第六節 腦垂體前葉 (Anterior Pituitary)

腦垂體 (Hypophysis cerebri, Pituitary Body) 分爲前後二葉。後葉內分泌會分成兩種成分：子宮收縮成分 (Oxytocic Factor) 與血壓增高成分 (Pressor Factor)，此兩種製劑早已用作臨床療劑，見實用藥理學 130 面。吾國蛋白質化學專家周田在美 Squibb 研究所與 Van Dyke 等於 1942 年在後葉中分出一種純粹蛋白質，具有後葉浸膏之各種作用。故上述之兩種成分，恐係一種蛋白質後葉內分泌于提煉過程中分裂而得，並非腦垂體後葉中天然存在之內分泌也。各種動物之後葉尚可分出中葉 (Pars intermedia)，中葉亦分泌一種內分泌中葉素 (Intermedin)，能擴張青蛙等皮內之黑色素細胞 (Melanophore)，對於人及其他動物有何作用，現尚不明。

腦垂體前葉常被稱爲主宰腺 (Master Gland)。除其本身之特殊作用外，此腺亦調整體內其他內分泌腺之活動，故許多內分泌病均由此腺而起。據實驗所見，腦垂體前葉具有重要而廣泛之作用，但其臨床應用尚未充分展開，蓋市上所出前葉製劑類多粗製濫造，作用不確，而價格昂貴，有以致之。美國醫學會對於此類製劑，尙未承認一種，良有以也。至于用作內服之前葉製劑，更屬毫無治療價值，蓋前葉內分泌均屬蛋白質，經胃腸時均被消化液破壞而失效。

截至現在爲止，前葉中業已提出蛋白質性內分泌六種：（1）生長素 (Growth Hormone)，（2）與（3）兩種性腺激動素 (Gonadotropins)，（4）甲狀腺激動素 (Thyrotropin)，（5）腎上腺激動素 (Adrenotropin) 與（6）生乳素 (Lactogenic Hormone)。此外，可能尚有（7）新陳代謝素 (Metabolic Hormone)。其化學性狀見第一表。

第 表 腦垂體前葉內分泌之化學性狀

內 分 泌	分子量 ×1000	等電點 pH	氮含量 %	含磷酸素含量 %
生 長 素	35—70	6.85	—	—
濾胞刺激素	—	4.3	—	20
黃體生成素 { 羊	40	4.6	15	10
	豚	90	7.4	15
甲狀腺激動素	10	—	12.4	3.5
腎上腺激動素	20	4.7	15.5	0
生 乳 素	300	5.7	16.5	0

生長素 生長素 (Growth Hormone) 係由前葉中嗜酸性細胞 (Acidophilic Cells) 所分泌。缺乏此素時則致發育停止而成腦垂體性侏儒病 (Pituitary Dwarfism)。此種侏儒，雖體格與性慾發育不全，但其智力可能近乎正常。如性腺激動素之產生未受波及，則性慾亦屬正常。至于西蒙氏病 (Simmond's Disease) 則由于前葉之全部內分泌缺乏所致。病者呈高度之衰弱與消瘦，故亦稱腦垂體性惡液質 (Pituitary Cachexia)。

前葉中嗜酸細胞之機能過盛，則分泌過量之生長素而致生長加速與發育過常。此種病人常有腦垂體腫大與嗜酸細胞增生。發身期前得病者，則全體平均過度生長而成巨人症 (Gigantism)，此種巨人有高至八英尺以上者。如于發身期後得病，則成末端巨大症 (Acromegaly)。二症之治療，可用 X 光照射腦垂體，或用手術切除其一部。

生長素業經李卓浩等提製純品，但商業製品則均係粗製前葉浸膏，除生長素外，亦含其他內分泌。商品中最著者有 Anterior Pituitary Extract (Squibb) 與 Antuitrin-Growth (Parke Davis) 兩種，均未經 A.M.A. 承認收入 NNR 中。此種製劑可用于腦垂體性侏儒症與西蒙氏病，劑量須按個別病例試定之。

性腺激動素 腦垂體前葉分泌兩種性腺激動素以調整性腺（卵巢與睪丸）之活動。兒童期此種分泌過多，則發生性慾早熟（Sexual Precocity）。於剔除腦垂體之動物，性腺萎縮。採用性腺激動素則可防制此種變化。此種激動素之作用必須經由性腺而發生，如無性腺，則完全無用。腦垂體前葉共分泌性腺激動素兩種，Zondek 稱之為 Prolan A 與 B。現則按其作用分別稱為濾泡刺激素與黃體生成素。

（1）濾泡刺激素（Follicle-Stimulating Hormone），簡稱 F.S.H.，又稱 Thylakentrin。業經周田等自豬腦垂體提純，係一種糖蛋白質（Glycoprotein）。於女性，此素刺激卵巢中濾泡（Graafian Follicle）之生長而誘致排卵（Ovulation），同時成長之濾泡分泌女性素（Estrogen），後者作用於生殖系產生種種之變化。於男性，此素使睪丸發育，刺激精子發生細胞（Germinal Cell）而產生成熟之精子。至於睪丸內男性素（Androgen）之分泌，則由於黃體生成素之作用，此素並不促進之。人及數種動物之腦垂體前葉主含濾泡刺激素而少黃體生成素。經絕期後或截除卵巢後婦人之尿中亦含此素，當係來自腦垂體前葉而經腎排泄者。

（2）黃體生成素（Luteinizing Hormone）或稱間質細胞刺激素（Interstitial-Cell-Stimulating Hormone），簡稱 L. H. 或 I.C.S.H. 又稱 Metakentrin。周氏與李氏於 1940 年分別自豬與羊之腦垂體中提出純品，亦係糖蛋白質。此兩種動物提得之 L. H. 呈不同之化學性狀，故顯係不同之化合物。此素使放卵後之破裂濾泡變成黃體（Corpus luteum）而產生助孕素（Progesterin）；於男性，此素刺激睪丸內間質細胞而產生男性素（Androgen），後者作用於男性生殖系並產生男性副性特徵（Secondary Sexual Characteristics）。

絨毛膜性腺激動素——妊娠期內，胎盤之絨毛膜亦分泌多種內分泌而排泄于尿中：數種女性內分泌（Estrogens）及一種類似腦垂體前葉之性腺激動素（Anterior-Pituitary-Like Hormone，簡稱 A. P. L.）。後者現稱絨毛膜性腺激動素（Chorionic Gonadotropin）

，亦係一種蛋白質，妊娠婦之血液與尿液中均含之。妊娠數日後，尿中亦現此素，數種妊娠試法即根據於是。於兩種罕見之子宮內腫瘤：水泡狀胎塊（Hydatidiform Mole）與絨毛膜上皮癌（Chorio-epithelioma），尿中亦現此素，約佔妊娠試法陽性結果之1%。

A.P.L. 之作用與腦垂體性腺激動素頗有不同之處。人類腦垂體前葉主含濾泡刺激素，而 A.P.L. 乃係與黃體生成素相似之一種物質，故 Zondek 氏之妊娠尿中含有 Prolan A 與 B 兩種性腺激動素一說實屬錯誤。其次，A.P.L. 對於人及猴之卵巢不特毫無刺激作用，且能產生變性變化，此點在治療上極為重要，因市上多數性腺激動素製劑均由妊娠尿製成，而一般臨床家均以此種製劑供卵巢刺激之用。對於男性，A.P.L. 亦有間質細胞刺激作用，且於人及猴能使未降之睪丸下降，此乃 A.P.L. 製劑目前在臨床上之最主要用途。

妊娠試法——妊娠婦人之尿對於小鼠，大鼠及家兔等嚙齒類之幼動物，能產生下列特殊反應：

第一期反應：濾泡形成及求偶期；

第二期反應：充血或血凝塊（由於濾泡破裂後出血所致）；

第三期反應：黃體形成。

其中以第二期之反應最為特殊，亦最易檢查。目前數種妊娠試法均根據此第二期反應。

Asheim-Zondek 氏試法：用早晨第一次尿 0.25 cc. 皮下注射於體重 6—8 Gm. 之幼小鼠，每日二次，共注射三日，共用動物六頭。第五日開腹檢視其卵巢，有血點或黃體者為陽性。第一次月經到期未來後第十日即可得陽性反應。

Friedman 氏試法：採用預經隔離之成熟家兔一頭，自耳殼靜脈注射尿 10 cc. 經 24—48 小時後開腹檢查其卵巢，發見一個乃至數個破裂或出血之濾泡，即作陽性。此法操作較簡，需時較短，但動物較貴。

Zondek 氏之充血試法：幼大鼠之卵巢貧血乏色，於注射妊娠尿

後則顯著充血，但無血點。用妊娠尿 4cc.，分兩次注射於幼大鼠之頸皮下，第二次係在第一次注射一小時後。六小時後剖腹檢視其卵巢，可得準確診斷 92.2%；24 小時後檢視則可得 99% 之準確診斷，其餘 1% 左右由於子宮內腫瘤：Hydatidiform Mole, Chorio-epitheliom.

蛙試法：一種非洲蛙 *Xenopus laevis* 終年有卵，交配後則排卵，若注射以妊娠尿，由於絨毛膜性腺激動素之作用，亦能排卵。但獲取及保養此蛙不易，故此法未多採用。

有孕馬血清——有孕馬血清 (Pregnant Mare Serum) 簡稱 P.M.S.，或稱 Equine Gonadotropin，含有一種性腺激動素，作用與濾泡刺激素相似，能刺激濾泡之生長與排卵作用。其來源恐亦係胎盤，但因分子較大，故不易自腎排泄，而留於血內。

治療用途——性腺激動素製劑曾試用於種種生殖系疾病，但多不合理，亦鮮良效。合理而有時奏效之適應證如下：

(1) 續發性性腺機能減退症 (Secondary Hypogonadism) 乃由於性腺缺乏適當刺激，特別是腦垂體前葉激動素的刺激，以致性腺發育不良，機能不足，如 Froehlich 氏綜合病徵及數種無月經等。對於男性，可用妊娠尿所得之絨毛膜性腺激動素；對於女性，應用有孕馬血清即馬性腺激動素，或腦垂體性腺激動素。

(2) 不排卵性不孕症 (Anovulatory Sterility)，可試用馬性腺激動素或腦垂體性腺激動素。

(3) 機能性子宮出血 (Functional Uterine Bleeding) 之由於子宮內膜增生者，可用大劑量 A.P.L. 治療 4—10 日，屢能奏效。

(4) 隱睾症或辜丸未降症 (Cryptorchidism) 之不因解剖學的障礙者，可用 A.P.L.，屢能奏效。

製劑及單位——各種 Gonadotropin 製劑現均用生物學方法鑑定之。常用者為大鼠單位 (Rat Unit)，即使一頭大鼠卵巢產生特殊變化所需之全劑量。對於絨毛膜性腺激動素製劑則用國際單位，一國

際單位相當於 0.1 mg. 國際標準粉之效力。P.M.S. 之國際單位相當於 0.25 mg. 之國際標準粉。

絨毛膜性腺激動素 (Chorionic Gonadotropin) 已由 A.M.A. 承認而收入 N.N.R. 中。亦稱 Follutein。簡稱 A.P.L. 乃自妊娠婦人之尿液提煉而得。治療隱辜症之普通劑量為 200—500 國際單位，每星期 2—3 次，皮下注射。注射過久可能產生不良結果，如治療八星期後仍不見效，即應停止。若是性慾早熟，亦應停止注射。

馬性腺激動素 (Equine Gonadotropin) 或稱有孕馬血清 (Pregnant Mare Serum)，簡稱 P.M.S.，商品有 Gonadin, Gonadogen 等。

腦垂體性腺激動素 (Pituitary Gonadotropin)，多用大鼠單位表示之。每次注射用 25—100 單位。

生乳素 乳腺之發育需賴數種內分泌之刺激。發身期之乳腺發育為女性素 (Estrogen) 之作用，妊娠期內之發育主為助妊素 (Progesterin) 之作用，而產後之開始分泌乳汁 (Lactation) 則主為生乳素之作用。生乳素 (Lactogenic Hormone, Prolactin) 業經提得結晶純品。普通製劑則用鹵鑑定其對於胰囊腺之作用。一國際單位等於 0.1 mg. 國際標準粉之作用。此素雖對實驗動物有刺激乳汁分泌之作用，但其臨床應用迄未得良好效果。

甲狀腺激動素與腎上腺激動素 此二素雖均經提純，但目前並無商業製劑，而普通之腦垂體前葉製劑中均多少含有此二種物質。對於實驗動物，二者能分別刺激甲狀腺與腎上腺皮質，使之肥大增生，機能增加；剔除前葉後，則此二腺亦隨他腺退化萎縮。但在臨床上，目前尚無適應證，試用於數種病症如粘液水腫，克汀病及 Addison 氏病等，並無良效。

腦垂體前葉與新陳代謝 腦垂體前葉與新陳代謝有密切關係，對於碳水化合物代謝尤然。十多年來學者於此致力甚多，文獻極富。對於含水碳素代謝有關之前葉內分泌，根據各家實驗結果，假定有 (1)

Glycotropic Factor, (2) Diabetogenic Factor, (3) Pancreatotropic Factor, (4) Glycostatic Factor; 對於脂肪代謝有關者, 假定有 (5) Ketogenic Factor。但截至現在為止, 此數種代謝內分泌無一能提純, 而提純之 Adrenotropic Hormone 及 Growth Hormone 等却亦具有代謝作用, 故多數學者均致疑於此種種代謝內分泌之存在, 而於實驗動物所觀察之代謝作用, 似係數種已知內分泌素之合併作用而已。

第七節 固醇類內分泌及有關之化合物

性腺內分泌與腎上腺皮質內分泌均係固醇類 (Steroids) 化合物。而丁種維生素及配糖體強心藥亦屬之。為方便起見, 併述其化學大概。

1. 固醇或醇 (Sterols)

胆醇 (Cholesterol), $C_{27}H_{46}O$, 乃身體成分之一, 為胆酸類, 丁種維生素及多種內分泌之天然及人工原料。

Stigmasterol, $C_{29}H_{48}O$, 得自豆油, 為製造助孕酮 (Progesterone) 之原料。

麥角醇 (Ergosterol), $C_{28}H_{44}O$, 得自麥角 (Ergot), 照射後可產生多種化合物, 丁種維生素 (Calciferol) 亦係其中之一種。

2. 配糖體強心劑 (Cardiotonic Glycosides) 之糖根 (Aglycone) 乃固醇與一個內酯 (Lactone) 所成之化合物。Digitoxigenin 乃其一例。

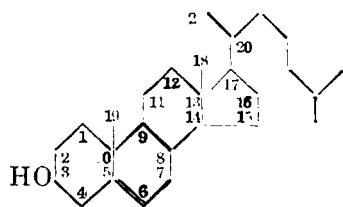
3. 維生素 (Vitamins)

丁種維生素, $C_{27}H_{46}OH$, 乃天然存在之丁種維生素, 自魚肝油中得之, 亦可自胆醇製之。

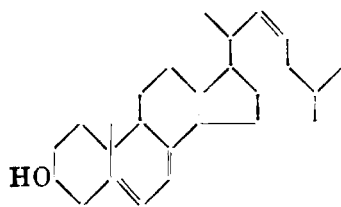
丁種維生素 (Calciferol), $C_{28}H_{46}OH$, 乃由照射麥角醇而得。

Dihydrotachysterol (A.T. 10), $C_{28}H_{46}OH$, 乃自麥角醇照射

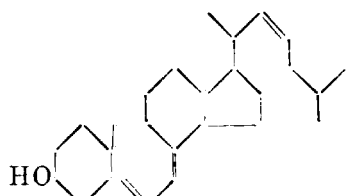
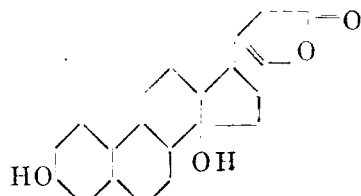
第三圖 固醇類之化學構造



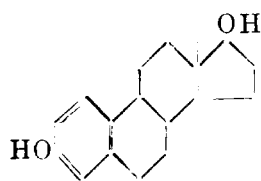
Cholesterol



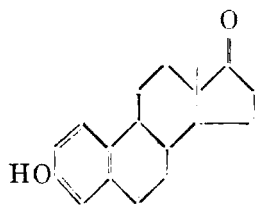
Ergosterol

Calciferol (D₂)

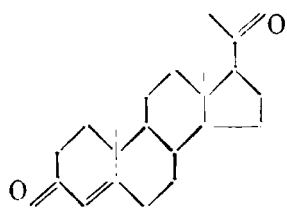
Digitoxigenin



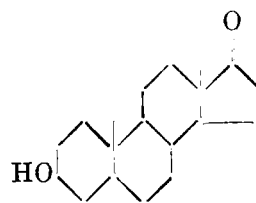
Estradiol



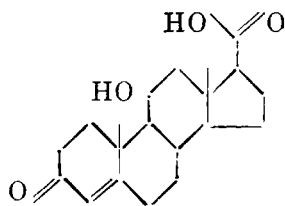
Estrone



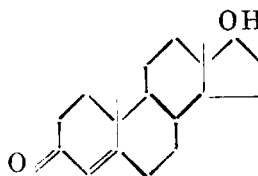
Progesterone



Androsterone



Corticosterone



Testosterone

產物中 Tachysterol 加氫而成，其作用介乎丁種維生素與副甲狀腺內分泌之間。

4. 女性素 (Estrogens) Estrogen 一字原意乃係產生求偶期 (Estrus) 之物質總稱，蓋此類固醇類物質能於雌性實驗動物產生求偶期。對於人類，則其主要作用在發育女性生殖系器官及產生女性副性特徵，故採用此名。

女性雙醇 (Estradiol)， $C_{18}H_{24}O_2$ ，乃卵巢之內分泌。將 C_2H_2 代入 17 位之 H，則得 Ethinyl Estradiol，口服時其效較女性雙醇為大。

女性三醇 (Estriol)， $C_{18}H_{24}O_3$ ，作用較弱，恐係女性雙醇之代謝產物。乃係女性雙醇在 16 位多一 OH 基。Emmenin 乃其醱糖酸酯 (Glycuronate)。

女性酮 (Estrone)， $C_{18}H_{22}O_2$ ，作用介乎上述二者之間，恐亦女性雙醇之代謝產物。其硫酸酯天然存在於有孕馬尿中，可以內服。

5. 助孕素 (Progestins)

助孕酮 (Progesterone)， $C_{21}H_{30}O_2$ ，乃黃體之內分泌，腎上腺皮質亦分泌之。妊娠婦人尿中排泄之 Pregnandiol & Allopregnandiol 乃其代謝產物，3 位及 20 位之酮基均經還原而成醇基，4—5 位之 Double Bond 亦經飽和，此二物已全失其助孕作用。若於固醇類於 17 位代入碳氫基後，多呈助孕作用。例如 Ethinyltestosterone 之男性素作用甚微，但助孕作用則甚強大，可以內服。

6. 男性素 (Androgens)

男性酮 (Androsterone) $C_{19}H_{28}O_2$ ，自人尿中提得，呈顯著男性素作用，現信為睪丸酮之代謝產物。尿中尚有 Dehydroisoandrosterone， $C_{19}H_{28}O_2$ ，作用相似，亦係睪丸酮之代謝產物。

睪丸酮 (Testosterone)， $C_{19}H_{28}O_2$ ，乃睪丸之內分泌，作用較前二者強若干倍。

腎上腺酮 (Adrenosterone)， $C_{19}H_{24}O_3$ ，乃腎上腺皮質所產生

，略呈男性素作用。乃甾丸醇之 17 位醇基氧化為酮基，11 位之 H 亦氧化為酮基，故連 3 位之酮基，共有三酮基。

7. 腎上腺皮質素 (Cortins) 腎上腺皮質中業經提出 28 種固醇類化合物 (Reichstein & Shoppee)，其中除具特殊作用之皮質素外，亦含男性素，女性素及助孕素類化合物，及多種並無生理作用之化合物。

皮質酮 (Corticosterone)， $C_{21}H_{30}O_4$ ，呈顯著之皮質素作用。

除氫皮質酮 (Dehydrocorticosterone)， $C_{21}H_{28}O_4$ ，乃皮質酮之 11 位除去兩個氫原子所得之氧化產物，在皮質中含量較多，亦具皮質素作用。

除氧皮質酮 (Desoxycorticosterone)， $C_{21}H_{30}O_3$ ，乃將皮質酮 11 位之氧原子除去後所得之化合物，皮質中僅含微量，現用人功方法合成結晶品，呈顯著之皮質素作用。

第八節 女性素 (Estrogens)

女性素之原名 Estrogen，係產生求偶期的物質總稱，用於實驗動物能產生求偶期 (Estrus)，故舊譯求偶素。但人類既無求偶期，且其主要作用亦不在產生與求偶期相當之月經，故改女性素，以示其與女性生殖系與副性特徵之密切關係，較妥且雅。近見 Parkes 亦有同樣意見，渠主張改用 Gynecogen 一名，即係女性素之意。

女性素可分兩大類：(1) 天然女性素乃天然存在於動物體內之女性素，均係固醇類化合物 (Steroids)，化學構造互相近似，雖亦能用人工方法合成，但用此名以與無天然存在而完全人造者相區別。屬於此類者有 Estrone, Estradiol, Estriol, Equilin, Hippulin, Equilenin。(2) 人造女性素並不天然存在於動物體內而完全用人工方法合成者，其構造較天然者簡單，且不屬固醇類。此屬之重要者有 Stilbestrol, Hexestrol, Benzestrol (Octofollin), Monomes-

trol 及 D.B.E. 等。

來源及分佈 女性素主由卵巢濾泡內膜 (Theca interna) 之細胞所產生，但卵巢基質 (Stroma) 之間質細胞似亦能分泌之。妊娠期間內胎盤亦分泌大量女性素 (及性腺激動素)。

尿血及胆等各種組織液中均有女性素之存在。卵巢中含量甚微，每公斤中約含 5 gamma。濾泡液中含量約倍之。但妊娠尿乃其最富之來源。有孕之馬每日可於尿中排泄女性素一公分左右，而孕婦於妊娠後期亦可排泄 30 mg. 左右。雄馬之尿中亦富含女性素，男子尿中排泄之女性素量約當女子尿中排泄量之 $\frac{1}{2}$ 。男性體內女性素之來源尚未確知。其一部分當係從食物中得來，如給無女性素之食物，尿中排泄量即大形減少。其餘部分則係某種組織之產物，例如雄馬睪丸中即含大量女性素，腎上腺皮質亦可能產生之，蓋女性素之化學構造本與其他固醇類內分泌頗為相近也。

女性素化合物亦散見於多種植物及礦物，如酵母，美洲小柳 (Pussywillow)，發芽種子，棕櫚油 (Palm-oil) 及煤與石油等。棕櫚油中之女性素即係動物體所見之女性酮 (Estrone)。

女性素中女性雙醇 (Estradiol) 之作用最強，現信為真正之卵巢內分泌。女性酮 (Estrone) 由此變成，而女性三醇 (Estriol) 則由女性酮變成。後者與醛糖酸結合而成作用甚弱之 Emmenin，由尿排泄。體內大部分女性素在肝內破壞，在尿中排泄者僅其一小部分。缺乏乙屬維生素 (Vitamin B Complex) 時，則肝臟破壞女性素之能力大見減少，往往產生女性素過量之病理狀態。

用作 女性素之生理機能，在使女性性器官 (除性腺外) 及副性特徵發達而保持之。成年期之少女特殊變化全由女性素所致，而經絕期婦女之失去女性特徵，亦即卵巢停止製造女性素之結果。女性素及其他性內分泌與女性性慾週期之生理關係，因及涉及生殖系生理甚多，將來當於現代內分泌學一書中討論之，茲擇其重要作用略述之。

1. 於未成熟者，女性素促進輸卵管，卵巢，陰道及乳房之發育，

及**女性副特徵** (Secondary Sex Characteristics) 之發達。

2. 於已成熟者，女性素能誘致人及猴類之月經，及低等哺乳動物之求偶期。同時使陰道上皮增生，終使其淺表層細胞發生角質化變化 (Cornification)。

3. 增加**性慾** (Libido)。

4. 促進乳房導管系統之發育與分枝。

5. 抑制腦垂體前葉之分泌性腺激動素甲狀腺激動素及生乳素等。

6. 於妊娠末期，當助妊素之分泌減落時，女性素能刺激子宮肌，並增加其對於腦垂體後葉素之敏感度，或為陣痛開始之因素。

7. 對於男性，則能抵消男性素之主要作用，而抑制男性性器官之發育與活動，並減少或取消男性副性特徵。

天然女性素 天然女性素 (Natural Estrogens) 有結晶性純品與半精製品兩類。後者須用生物鑑定法定其單位。一國際單位相當於 0.1 gamma 結晶性女性甾之效力。舊時所用之 Allen-Doisy Unit 或 Rat Unit，則相當於國際單位之 3—20 倍。如以女性甾為標準，則女性雙甾效力的為其十倍，女性三甾約為其五分之一，Equilin 約為其三分之一，Equilenin 約為其十分之一。

女性雙甾 (Estradiol) —— 乃卵巢之真正內分泌，現用人工方法合成之。在天然女性素中其作用最強。口服後其效力僅及注射後效力之 1/10 至 1/5。其油膏及藥作局部用。普通用其油溶液作肌肉注射，但現則均用其種種酯化合物之油液作注射用，因酯類在體內逐漸分解而釋出游離女性雙甾，作用較為持久。如安息香酸女性雙甾 (Estradiol Benzoate) 及雙丙酸女性雙甾 (Estradiol Dipropionate)，後者之作用更為持久。每次劑量 0.2—1.0 mg.，每星期注射 2—3 次。乙炔女性雙甾 (Ethynyl Estradiol)，口服較為有效，乃普通口服用女性素 (包括 Stilbestrol, Hexestrol) 中之效力最強者。每日劑量 0.05—0.15 mg.

女性甾 (Estrone) —— 又稱 Theelin，乃最早提純之天然女性

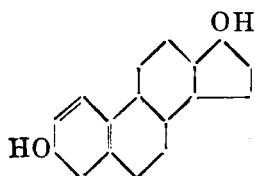
素。口服後效力較低，普通用其油溶液作肌內注射用，每次 0.2—1 mg，每週數次。其水中混懸液(Theelin Aqueous Suspension)，注射後效力較大，亦較持久，每次 2 mg。陰道塞藥，每個含 0.2 mg，局部應用，可治幼年淋菌性陰門陰道炎及老年陰門陰道炎。硫酸女性酮 (Estrone Sulfate, Sodium Estrone Sulfate)，得自有孕馬尿，口服效力較任何天然女性素 (乙炔女性雙醇係女性雙醇之人工衍化物，除外) 為強，與 Stilbestrol 之效力大致相仿。每日劑量 1.25—12.5 mg，因個人敏感度不同，故宜初試小量，漸增至有效為止。

女性三醇 (Estriol) —— 又稱 Theolol，係自妊娠尿中提純之結晶女性素，專作口服用，每次 0.06—0.24 mg，每日 1—4 次。注射用其效甚小。商品有膠囊劑。

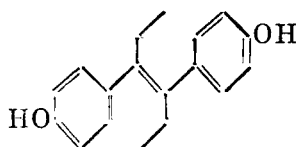
天然女性素除上述之結晶性純品而外，尚有種種半精製品。此種半精製品可大別為兩種：(1) 水不溶性女性素 (Estrogenic Substances, Water insoluble)，(2) 水溶性女性素 (Estrogenic Substances, Water Soluble)。前者不溶於水而溶於油，亦稱羊膜素 (Amniotin)；注射用油液，每次 2,000—10,000 國際單位；口服用片劑或膠囊劑，每次 1,000—10,000 國際單位；陰道塞藥，每日用數千單位。後者亦稱孕馬素 (Premarin)，溶於水，主要成分為硫酸女性酮 (Sodium Estrone Sulfate)，專作口服用，每日 1.25—3.75 mg，商品有片劑。以上兩類半精製品，因經生物鑑定，效亦確實，而價格則較結晶品為廉，頗適於用。

人造女性素 Dodds 等研究女性素物質之化學構造與其作用關係後，發現多種非固醇類之簡單化合物亦呈多少女性素作用，其中作用最強者為 Diethylstilbestrol，或簡稱 Stilbestrol。其後又出 Hexestrol, Benzestrol, Monomestrol, Dienestrol 及 D. B. E. 等。此類人造女性素，呈顯著之女性素作用，治療上可完全替代天然女性素，且口服時其效力遠較一般天然女性素為強，價格甚廉，故醫家樂用之。但 Stilbestrol 較天然者易於產副作用，如惡心，嘔吐及頭痛等，

第四圖 人造女性素之化學構造

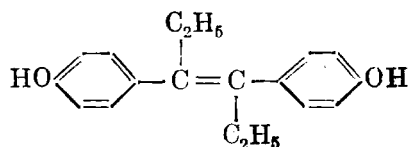


Estradiol

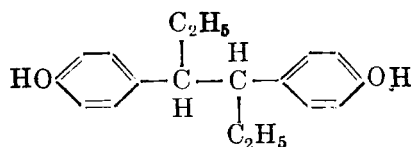


Stilbestrol

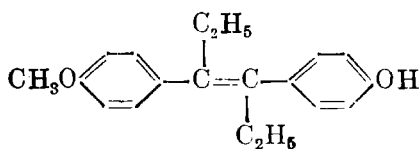
arranged according to estradiol pattern



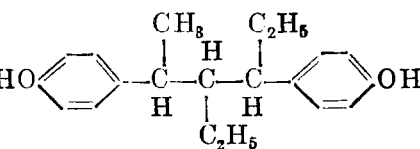
Stilbestrol



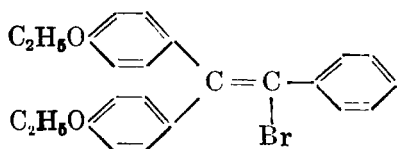
Hexestrol



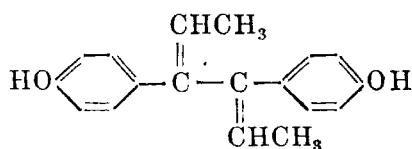
Monomestrol



Benzeestrol (Octofollin)



D.B.E.



Dienestrol

乃其缺點。較新之出品如 Benzestrol 等，用後反應甚少。

Stilbestrol——較準確之名為 Diethylstilbestrol, $C_{18}H_{20}O_2$ 。口服甚效，每日劑量 0.5—1 mg. 有片劑與膠囊劑。其油溶液可作肌肉注射用，每次 0.5—2 mg.，每週一次至數次。陰道塞藥，每個 0.1—0.5 mg.。其酯類專作肌肉注射用，作用較為持久，反應亦較少。Diethylstilbestrol Dipropionate 之油液，每次 0.5—2 mg.，每週肌肉注射 2—3 次。

Hexestrol——療效與 Stilbestrol 相似，而副作用較少。口服每日劑量 1—3 mg. 其油液亦可作肌肉注射，每次 1—5 mg. Hexestrol Dipropionate 之油液專作注射用，每次 2—10 mg.，其效力較久。

Benzestrol——又稱 Octofollin，副作用較少。口服劑量 2—3 mg.，肌肉注射劑量 2—5 mg.（油液）。

Monomestrol——副作用較少。口服劑量 0.5—1 mg. 肌肉注射量 10—25 mg.，每星期一二次。

D.B.E.——乃 Di(p-ethoxyphenyl)-phenyl-Bromo-Ethylene 之縮寫。作用較弱，但用其大劑量則可得持久之作用。

副作用 Stilbestrol 之臨床應用，易發惡心，嘔吐，胃部不適，腹痛，頭痛，皮疹甚或急性精神障礙等副作用，但據精確之動物實驗，其毒性固並不高于女性嗣及女性雙醇等天然女性素也。現知人造女性素之易發副作用，實因其價格低廉，易用過大劑量所致。如能初試最小劑量，按個人之感受性，逐漸增至最低有效量而維持之，則副作用可大為減少。採用注射法，其副作用亦較少。較新之出品如 Hexestrol, Benestrol, Stilbestrol Dipropionate 及 Monomestrol 等之副作用亦較少。

治療用途 女性素之治療應用，其目的在產生下列任一作用：（1）女性生殖系器官及副性特徵（子宮及乳房等）之發育作用；適應于性腺低能症（Hypogonadism），此種治療稱替代療法（Substi-

tution or Replacement Therapy)，應與性腺激動素之刺激療法 (Stimulation Therapy) 斟酌合用。(2) 腦垂體前葉分泌 (性腺激動素) 之抑制作用；小劑量適用於經絕期症狀綜合 (Menopausal Syndrome)，大劑量適用於產後停乳所致乳房脹痛。(3) 上皮組織之刺激作用：陰道上皮之增生可以抵抗種種傳染性炎症，適用於幼年期淋菌性陰門陰道炎 (Juvenile Gonococcal Vulvo-vaginitis) 及老年期陰門陰道炎 (Senile Vulvo-vaginitis & Kraurosis)；刺激口鼻喉部上皮之增生，對萎縮性鼻炎 (Atrophic Rhinitis)，喉部乳頭瘤 (Papilloma of the Larynx) 及白斑性口炎 (Leucoplakia Buccalis) 等或能奏效。(4) 對抗或取消男性素 (Androgen) 之作用：女性素之應用可稱化學的去勢法 (Chemical Castration)，用于晚期不能手術之攝護腺癌 (Prostatic Carcinoma)，有緩和症狀延長生命之效。

經絕期症狀綜合——此乃女性素之最廣用途。對於多數病例，只須給予精神安慰，飲食調整，甲狀腺或溴化物等一般療法，即能奏效。其餘一部份病例，則須採用女性素，始效。天然女性素與人造女性素之療效並無不同，但前者給予病人較多舒適感，而後者價格遙廉。最初應採小劑量：Stibestrol 0.1—0.5 mg.，Hexestrol 0.5—2.5mg.，Monomestrol 0.5—2.5 mg.，Benzestrol 0.25—1 mg.，以上為人造女性素之每日劑量，可分數次口服。二星期後，視病人之反應滿意與否，或維持原量，或加倍之。硫酸女性酮乃口服天然女性素中之最佳者，每日劑量約為 0.5—1 mg. 乙炔女性雙醇之口服療效甚高，每日 0.05—0.15 mg. 即效。採用此種口服女性素，須每兩週診視病人一次，調整其劑量至恰能防止其昇火 (Flushes) 或減至極少為度，乃維持此有效劑量一月左右而逐漸減少之。經 3—6 月後，始可停藥，若停藥太早，症狀或致復發。對於月經尚未停止之病人，女性素之劑量略高即易發生出血。如嫌不發生出血之劑量太低，則可加用甲烷睾丸酮 (Methyl Testosterone) 每日 20—30 mg. 內服，或單用此男

性素亦可。如病人停經一年或一年以上而治療後月經來潮者，應即施診斷性 Biopsy 或 Curretage，以確定其有無癌症。

無月經及月經過少——無月經 (Amenorrhea) 與月經過少 (Oligomenorrhea) 普通係卵巢機能過低 (Hypo-ovarian State) 所致。習慣上可分兩種：(1) 原發性無月經 (Primary Amenorrhea) 與 (2) 續發性無月經 (Secondary Amenorrhea)。前者自發身期後從無月經來潮，後者則于來潮後經若干年月而停止。其內分泌治療可採用刺激療法或替代療法或兩者兼用。卵巢本身無病，僅因缺少腦垂體前葉之刺激而機能過低者，適用刺激療法；卵巢本身有缺陷，則雖加刺激亦屬徒然，適用女性素之替代療法。女性素之應用須採週期療法 (Cyclic Treatment)。法用中等量之女性素製劑，或注射 (每週二次，每次 10,000—50,000 國際單位) 或口服 (Stilbestrol 每日 0.25—1 mg. 或其他口服製劑之相當量)，用藥滿三星期即停止。停藥經若干日，普通一星期左右，月經來潮。少數病人于用藥期間亦有來潮者，此時即應停藥，待月經過後再用。如停藥十日以上尚不來潮，則應再用藥，並酌增其劑量。有時可于女性素治療之最後數日，加用大劑量之助孕素 (Progesterone 10—20 mg.，每日注射一次，連用三數日)，更效。

機能性子宮出血 (Functional Uterine Bleeding) ——近十年來對於月經不整之臨床研究結果所示，經期過長，經血過量及經潮過頻等均可由卵巢低能所致。但究係女性素或助孕素產量過低，或其分泌的週期失調，目前尚難確定。其最常伴有之變化為子宮內膜之女性素影響持久不消，有時產生所謂內膜之腺性及囊腫性增生。大劑量之女性素製劑均能迅速停止此種出血。如于女性素治療後隨以助孕素，有時可能恢復其正常之週期。女性素劑量須較大，Stilbestrol 之每日劑量 2.5—5 mg.，助孕素每日劑量 10 mg.，肌內注射。

老年期陰門陰道炎 (Senile vulvo-vaginitis) ——一般療法 (包括飲食療法，甲狀腺及陰道灌洗 (溫水二公升內加普通白醋 80—120cc.

等)，如仍不見效，則停止灌洗，改用含有 Stilbestrol 0.5—1mg. 之適量油膏，塗抹外陰部，並用一小部份薄抹手棉球上，塞入陰道。此法治療甚為有效，但有顯著之陰門乾燥症(Kraurosis)者，則恆須數月間之長期治療。有時或發生子宮出血，但罕有嚴重者。如有出血，亦可改用內含 4—8 mg. 孕丸酮之軟膏，每日一二次如法用於局部，每四星期中一星期用此種軟膏。如陰核附近瘙癢劇烈，則應每日應用之，蓋孕丸酮能刺激局部之腺分泌油狀液體，以減少局部之乾癢。

幼年期淋菌性陰門陰道炎 (Juvenile Gonococcal Vulvo-vaginitis) —— 用女性素藥或內服均效，但有產生性早熟 (Sexual Precocity) 之可能。現均產用磺胺類或青黴素化學治療，無效時始一試女性素療法。

產褥期乳房脹痛——產婦能忍受大劑量之 Stilbestrol，採用此藥最為經濟。女性素並不能停止乳汁分泌，但能減少停乳時之脹痛，即對授乳婦于產後三四日常發之乳房脹痛，亦可奏效。預防較治療為易。對於不授乳之母，於分娩之當日，即給此藥 10mg 內服；以後三日至五日內，每日給藥 5 mg；嗣改每日 3 mg，凡三日，乃改每日 1 mg，再給三至六日。約 90% 之病例，乳液分泌均能防止。對於授乳婦，則於產後日給此藥 5 mg 約三數日即可。

攝護腺癌 —— Huggins 最早採用女性素以達到“化學的去勢”(Chemical Castration)，治療晚期不能手術之攝護腺癌症例，有止痛及解除膀胱症狀之效，與外科的去勢同。血中磷酸酶亦減少。可用 Stilbestrol 每日口服 1 mg.，或用其 Dipropionate 3 mg.，每週肌內注射 2—3 次。此種治療僅能緩和其症狀，減低其病勢進行速度，對於疾病本身則絕無療效可言。

至于攝護腺肥大 (Prostatic Hypertrophy) 向認為男性素不足而腦垂體代償性機能過常所致，故曾用大量男性素治療之。近則有採用女性素者，似更合理。Stilbestrol 之口服每日量 0.5—2.5 mg.，可分二次服，連服一至數月，可減輕其症狀，並使腺體縮小。

第九節 助孕素(Progestins)

黃體 (Corpus luteum) 之內分泌爲助孕酮 (Progesterone)，而助孕素乃此類化合物之通稱也。黃體內助孕酮之含量極低，如用天然品，則其價格必然貴至無法採用。幸此物已能人工合成，然其價格仍較他種內分泌製劑爲高。最近發現乙炔基辜丸酮 (Ethinyl-testosterone) 卽 Pregneninolone，口服亦效，而價亦較廉，助孕素之治療上又進一步矣。

來源與命運 助孕素由黃體所分泌。除黃體外，腎上腺皮質亦分泌少量。妊娠最初三至四月內，助孕素由黃體供給，以後則胎盤取代黃體而分泌更大量之助孕素。助孕酮在體內一部分還原結合而成無作用之 Sodium Pregnenediol Glycuronide，排泄于尿中。其餘部分則在肝中破壞而成較簡化合物。Pregneninolone 則在體內並不變爲 Pregnenediol。

作用 助孕素之主要生理作用，在月經後期使子宮內膜作接納受精卵之準備，在妊娠期則抑制子宮之活動以保持胎兒之安全。故助孕素一名實極妥切。茲分述其作用如下：

1. 子宮內膜變化：于月經後期，助孕素刺激子宮內膜內粘液腺之生長與分枝，使子宮充血，內膜增厚，以爲接納受精卵之準備。一旦受精卵種植于內膜後，助孕素使胎盤生長。助孕素對於內膜之作用，須女性素之作用先爲準備。

2. 抑制子宮之活動：助孕素不僅抑制妊娠子宮之活動，並減少其對於腦垂體後葉素之感受性，使胎兒于平靜環境中安全生長。

3. 抑制卵巢性週期及排卵：阻止妊娠動物再有受孕機會。

4. 促進乳腺之生長：女性素能促進乳腺導管之生長與分枝，已述于前，助孕素則作用于腺泡使之發育。二者合作，能使乳房發育充分，爲產乳之準備。

製劑 助孕素製劑現尚未為藥典及 AMA 之 NNR 承認，良以療效往往不甚顯著而價費驚人故也。粗製劑係胎盤浸膏須用生物方法鑑定。目前商品係人工合成之助孕酮 (Progesterone) 與 Pregnanolone 兩種，均係結晶純品，故均用重量表示之。助孕酮油液專供肌肉注射，每次 10—20 mg.，每星期 2—3 次。Pregnaninolone 專供口服，每日 60—80 mg.

用途 助孕素之最重要適應證為習慣性流產 (Habitual Abortion)，但截至現在為止，文獻中尚少能確證明其奏效者。一般而論，預防較治療為效。凡此種病例之有黃體機能不足嫌疑而不能發現其他原因者，可于確知妊娠後，即給助孕酮 10 mg.，每週三次，同時亦可加給女性素 (Stilbestrol，每日 1—2 mg.，口服)。繼續至妊娠第四月，始逐漸停止。

無月經之助孕素與女性素合併治療，已詳于前。續發性無月經之不足六月者，經大劑量之助孕素治療 (每日注射助孕酮 30—40 mg.) 三日後，幾無不來潮。

月經困難 (Dysmenorrhea) 一症，過去常試助孕素治療，但其結果多不滿意。

子宮出血之作以內膜增生者，助孕酮每週二次，每次 5 mg.，往往奏效。

第十節 男性素 (Androgens)

睪丸含有兩種組織，其生理機能各異。精細管 (Tubulus seminiferus) 產生精子，而間細胞 (Interstitial Cell) 則分泌男性內分泌。睪丸與腦垂體前葉間，在機能上有密切聯繫。前葉之濾泡刺激素，對男性刺激精細管產生精子之機能，而黃體生成素則刺激間細胞使產生男性內分泌，故後者又稱間細胞刺激素。而男性內分泌產生達一定量，即轉而抑制腦垂體前葉之機能，由此保持一種精細的平衡。

睪丸酮 (Testosterone) 乃睪丸產生之男性內分泌，最初係自雄牛之睪丸中提出。欲得 15 mg. 之睪丸酮，須用 200 磅之牛睪丸。現則改用人工方法合成，故價格降低，而得供給臨牀應用，但其價格仍遠較女性素製劑為貴。男性尿中尚有男性酮 (Androsterone) 與除氫男性酮 (Dehydroandrosterone)，均係睪丸素之代謝產物，其作用較弱。前者之效價僅為睪丸酮之五分之一，而後者之效價則為前者之五分之一，即睪丸酮之二十五分之一。男性酮 0.1 mg. 相當于一國際單位。男性素乃此類化合物之總稱。

作用 男性素之主要作用在刺激並保持男性生殖系器官及副性特徵之發育與繁榮。對於成熟前去睪之雄鼠，注射男性素數針，即可使其攝護腺與精囊重量增加 40%，去睪公雞之雞冠經男性素處理後亦可顯著長大。男性素此二作用，現利用于其生物鑑定。男性素對於成熟或未成熟睪丸之大小或其產精機能並無作用。如用大量而繼續相當時間，反可抑制腦垂體前葉而使睪丸萎縮。

用途 性腺機能減退 (Hypogonadism) 之由于睪丸本身缺陷者稱原發性性腺機能減退；其由于缺乏適當刺激，特別是腦垂體前葉內分泌的刺激者，稱續發性性腺機能減退。對於前者，適用替代療法；對於後者，須用刺激療法，除特別情形外，替代療法或反有害。

睪丸酮之合理適應證，主為男性之原發性性腺機能減退病例，即睪丸本身缺陷所致之性腺機能減退病例。其最重要之臨床用途如下：

1. 無睪徵象 (Eunuchism) 先天缺乏或後天損失兩側睪丸之病例。發身期前得病者，生殖器停止發育，副性特徵缺乏；發身期後得病者，生殖器略見萎縮，勃起不能，副性特徵消失。男性素治療後，陰莖等可逐漸發育，勃起機能恢復，副性特徵亦見發達。停藥，則經相當時間後，一切恢復原狀。開始治療時病人年紀愈輕，奏效愈佳。

2. 類無睪徵象 (Eunuchoidism) 乃睪丸機能不足但未完全損失所致。其症狀類如無睪徵象而較輕。原發性病例由于睪丸本身之障礙而致內分泌產量不足，如睪丸未降症 (Cryptorchism) 及睪丸萎縮等

，除辜丸未降病應先採用絨毛膜性腺激動素（Chorionic Gonadotropin）治療外，可用男性素治療之。續發性者，則由腦垂體刺激不足所致，如用男性素反足抑制前葉之機能，實非良策。但若應用適度刺激療法而仍無效，或雖加刺激而辜丸仍不能分泌足量辜丸甞者，亦得採用替代療法。

3. Froehlich 氏綜合病徵之兼有辜丸未降症者，如辜丸已失去其分泌機能，經用刺激療法仍不奏效，可改用替代療法。

4. 腦垂體性侏儒症（Pituitary Dwarfism）之應用辜丸療法而無效時，可用代替療法。

5. 男子生活改變（Male Climacteric），僅見于少數老年男子，由于辜丸內分泌減少或停止所致。其症狀，如熱潮（Hot flushes），神經過敏，易怒，心跳，精力減退，易感疲乏等，與婦女經絕期綜合病徵相似。然此種情形殊為少見，故診斷時應詳細檢查始可決定。

6. 內分泌性陽萎（Impotence of Endocrine Origin）。陽萎乃一種症狀而非一種疾病。陽萎之由缺乏辜丸甞者，男性素治療極為有效。但一般陽萎病例，幾全部係神經或精神性，內分泌治療完全無效，偶或奏效者乃由暗示作用所致。

7. Cushing 氏綜合病徵。

8. Addison 氏病。對於男性病例，除腎上腺皮質素治療而外，可加用男性素治療，以糾正其男性內分泌不足現象。

9. 老年男子之腦垂體機能減退兼有續發性性腺機能減退者。

10. 婦產科用途，如經絕期綜合病徵及乳房脹痛等，有時可採用男性素治療，已于女性素項下述之。

11. 胸絞痛（Angina pectoris）之男性素治療，迭有報告，但尙無定論。

12. 卵巢癌及乳癌之晚期，可試男性素治療，有時有緩和症狀阻礙病勢進行之效。

13. 攝護腺肥大症尙認係男性素分泌減少，或女性素分泌增加之結

果。Parkes 等曾于動物實驗證明女性素能使攝護腺肥大，如用男性素則可抑阻之。十年來臨床上常有採用男性素治療此症之報告，均謂應用後對於症狀有減輕之效。現知此種主觀的減輕，實因膀胱肌緊張力增加所致，攝護腺本身實未縮小。且從生理上觀之，攝護腺之發育端賴男性素之作用，故此種治療實不合理。至于攝護腺癌更係男性素之禁忌證，用之足以刺激癌組織之發育，極為有害。

14. 老年人之有血管硬變或高血壓性心臟病者，不宜應用男性素以刺激其性慾與全身活動，蓋有促進冠狀動脈血栓形成症，心臟代償障礙或腦出血之危險。

副作用 男性素治療可能產生下列有害作用：

1. 損害正常學丸而致無精子症 (Azospermia)，停藥後多能自然恢復。

2. 于老人可致心臟衰弱。

3. 下腿浮腫，由于男性素能使氫游子滯留體內所致。

4. 痤瘡 (Acne vulgaris)。

5. 大劑量時可致新陳代謝過旺 (Hypermetabolism)。

6. 于婦女可致多毛症，聲音粗嘎及陰核肥大等。

用法 臨床應用之男性素均係學丸酮 (Testosterone) 及其衍化物。

1. 注射法——採用丙酸學丸酮 (Testosterone propionate) 之油溶液作肌內注射，每星期 2—3 次，每次 10—25 mg。此法效力最佳，可于治療初期用之。

2. 口服法——甲基學丸酮 (Methyltestosterone) 口服有效，但須較大劑量，每日約 20—30 mg，可用以維持注射法所得之效果。

3. 皮下植入法 (Subcutaneous implantation) ——用 100—150 mg. 之學丸酮小片，植入皮下，效力可能維持 3—4 月之久，用于無辜或類無辜病徵之須採長期替代療法者最宜。

4. 皮面擦入法 (Percutaneous Administration) ——學丸酮油

膏擦於皮面，亦能吸收奏效，每日約 10 mg.

5. 舌下法 (Sublingual Administration) —— 鞣丸酮溶于 Propylene-glycol 內，每 0.2 cc. 含 5 mg.，滴于舌下含 2—3 分鐘，亦能吸收奏效。每日約需 10—25 mg. 此法不如甲基鞣丸酮口服法方便，更不如注射法之奏效確實，亦並不經濟。

第十一節 腎上腺皮質素 (Cortin)

腎上腺 (Adrenal Gland) 分皮質 (Cortex) 與髓質 (Medulla) 兩部。髓質內分泌為腎上腺素或副腎鹼 (Adrenaline)，業于實用藥理學 113 面詳論之，茲不贅。皮質內分泌為動物生命所必需，如將皮質除去，則動物于數日內死亡。皮質素 (Cortin) 之注射，可使動物保持其健康狀態。

自皮質浸膏中現已析出多種物質，其中結晶物質至少有 28 種，均係固醇類化合物。此 28 種物質中，具有生理作用者可分皮質素，男性素，女性素及助孕素四類。皮質素類化合物亦有多種，依其作用性質之不同，可再分為兩屬如下：

1. 第一屬化合物具有調節血中電解物之作用，最重要者為除氧皮質酮 (Desoxycorticosterone) 及另一尚未結晶提純但作用甚強之未知物質。

2. 第二屬化合物能調節碳水化合物代謝，同時亦增加生體對於休克及毒質物質之抵抗力。此屬固醇類均在 11 位有一氧原子，共有四種化合物如下：皮質酮 (Corticosterone)，除氧皮質酮 (11-Dehydro-corticosterone)，17-Hydroxy-corticosterone，及 17-Hydroxy-11-dehydro-corticosterone。

據目前所知，此類化合物中，尚無一能單獨代表皮質浸膏之全部作用。故除氧皮質酮雖已能大量人工綜合而價格遙廉，並不能完全代替皮質浸膏而應用於臨床也。

腎上腺皮質機能不足 臨床上腎上腺皮質機能不足即稱艾迭生氏病 (Addison's Disease)。此病在多方面均與休克頗為相似，其特徵為低血壓，血濃縮及高度衰弱。其病理變化可分三種：

1. 鈉游子之損失乃腎細管對鈉再吸收機能障礙之結果。體內鈉游子缺乏，則細胞間隙內之水分轉移細胞內，血內水分缺乏，血濃縮，隨以血量與血流之減少及血壓之降低。終則變為沉重之休克 (Shock)。

2. 鉀游子之滯留亦係腎機能障礙所致。腎排泄此游子之能力降低後，鉀游子遂在體內積蓄，可達中毒濃度，而心血管系統之機能擾亂即由此而起，更加重其休克之程度。

3. 碳水化合物代謝亦因缺乏皮質內分泌而被擾亂。皮質內分泌對於胰島素之對抗作用，足以解釋病人對於胰島素作用之過敏，及血糖過低症之屢屢發生。

以上三種變化，均能使病人發生高度衰弱而終成休克。

皮質內分泌之作用 皮質浸膏之應用能糾正艾迭生氏病之全部擾亂，而保持其正常之健康。但皮質浸膏中提出之任何純粹成分，却無一能產生此種功效，其中數種有效成分，單獨應用時僅能糾正其一種或二種之障礙。

大劑量之皮質浸膏及除氧皮質酮均能使正常動物產生鈉游子與水之滯留 (Sodium & Water Retention)。男性素過量時能致浮腫亦即此故。而鉀游子之過度排泄，可致高度之肌軟弱。皮質浸膏亦能增加血糖而致血糖過高，甚至發生糖尿，其作用與腦垂體前葉中之 "Dibetogenic Factor" 頗為相似，均係胰島素之對抗者。如將動物之腦垂體剔除，應用皮質浸膏仍能產生同樣現象，足徵其作用與腦垂體無關。

用途 腎上腺皮質浸膏 (Adrenal Cortex Extract) 主用于艾迭生氏病及其他腎上腺皮質機能不足之情形，腎上腺手術時亦用以預防皮質機能不足。重症流行性腦膜炎之所謂 Waterhouse-Frideri-

chsen Syndrome 病例，亦信為腎上腺內出血所致之皮質機能不足一種，文獻中亦有採用皮質浸膏治療而得救之報告。皮質口服亦效，但因其適應證多係危急病例，寧用注射法為妥。皮下，肌內及靜脈內均可注射。劑量隨皮質機能不足之程度，病人之情況，有無傳染或其他併發症及是否病勢危急等因素而定。對於重症病例，于數小時可用至 2,500—5,000 狗單位之多，而用作維持劑量則每日 100—500 單位即常足夠。同時加用大量食鹽或其他鈉鹽，除食物中鹽分外每日加用 10 Gm.，有輔佐之效，並能減低高價浸膏之劑量。

除氧皮質酮亦已用于臨床病例，每日可用 2—5 mg. Desoxycorticosterone acetate 之油液作肌內注射，另服食鹽 6—8 Gm. 此藥不能完全替代皮質之機能，用時應小心注意浮腫或血糖過低症之防治。

第二十三章 維生素(Vitamins)

第一節 總論

過去三十餘年中，營養化學的研究，發現種種營養成份缺乏之疾病。其缺乏之成份，不為一般蛋白質，脂肪，炭水化物，或無機鹽類等普通之營養因素，而為某種數量極微，但有甚大生理作用，又不能在人體內產生，勢必需由外界供應，以維持健康生活者，是謂維生素。各種維生素，分佈于若干類動植物食品中，多寡不一。最近七八年來，關於維生素之研究，實有驚人之進步。不僅繼續發現多種新維生素對於人體營養之意義及治療之用途，且各重要維生素之化學構造，亦已大明，而可用人工方法合成之。據目前所知，確與人體健康有關之維生素，已不下十餘種，即甲，乙₁，乙₂，乙₆，丙，丁，戊，子，巳，菸鹼酸，葉酸，及生素是也。他如乙₃，乙₄，乙₅，乙₁₀，乙₁₁，乙₁₂，癸，L.U.W.Y. 胆素 (Choline) 泛酸 (Pantothenic acid) 對氨基安息香酸 (Para-amino-benzoic acid) 等，均為最近所發現之維生素或類似維生素之物質，雖然動物試驗中，各有其重要的生理作用，然其於人體之關係如何，則迄未大白，本章亦擇要加以檢討。

重要維生素之化學與其缺乏病見第二表與第五圖。

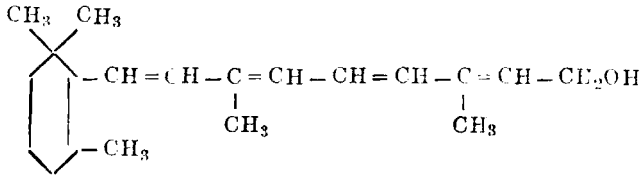
維生素之一般性質 就吾人所已發現之維生素而論，除丁種維生素（簡稱丁素）外，大多係在植物中合成。人體本身除了素外，亦不能合成任何維生素；但腸中細菌能合成數種維生素，有時可吸收而供給人體需要。人體中所產生之內分泌素，其性質實與維生素極相近。

極少量之維生素，可以發生相當重大的生理作用，但並不供給熱力，亦不參與體內組織之構造作用。雖然，維生素對於體內熱力之轉變，與代謝作用之進行，則甚重要。

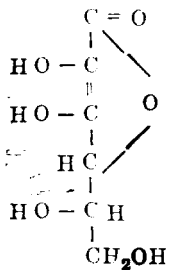
第二表 重要維生素及其缺乏症

維生素	化學名	缺乏症
甲素(A)	甲素(亦稱胡蘿蔔素(Carotene))	乾眼症,夜盲症等
乙屬(B complex)		
乙 ₁ 素(B ₁)	硫胺(Thiamine), Aneurine	腳氣
乙 ₂ 素(B ₂ , G)	核黃素(Riboflavine), Lactoflavine	唇眼症狀綜合
乙 ₆ 素	吡基吡啶(Pyridoxine), Adermin	皮炎(大鼠)
PP因素	菸鹼酸(Nicotinic Acid)	
	菸鹼醯胺(Nicotinamide)	癩皮病(倍拉格勃)
濾液因素	泛酸(Pantothenic Acid)	皮炎(小雞)
辛素(H)	生素(Biotin)	皮病(大鼠)
B ₉ , M	葉酸(Folic Acid)	灰毛, 造血機能障礙(大鼠)
	對氮安息香酸(p-Aminobenzoic Acid)	灰毛(大鼠)
	Inositol	脫毛(大鼠)
	胆素(Choline)	肝脂肪浸潤(大鼠)
丙素(C)	Ascorbic Acid, Cevitamic Acid, Hexuronic Acid.	壞血病
巳素(P)	黃素醣糖甙(Flavone-glycosides)	微血管脆弱
丁素(D), D ₂	Calciferol	
D ₃	Activated 7-dehydro-cholesterol	佝僂病
戊素(E)	生育醇(Tocopherol)	不孕症(大鼠)
己素(F)	Linoleic Acid	
	Linoleic Acid	皮膚病(大鼠)
壬素(K), K ₁	Methylphytyl-naphth-quinone	
K ₂	Menadione (Methyl-naphthoquinone)	出血性紫癜, 缺乏性出血

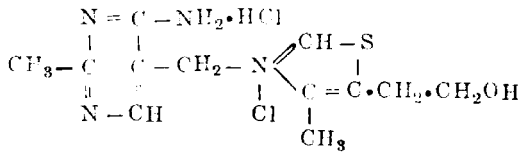
第五圖 重要維生素之化學構造



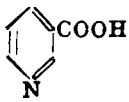
Vitamin A



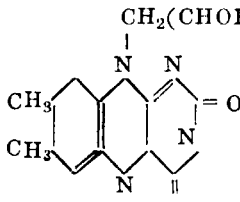
Ascorbic Acid (C)



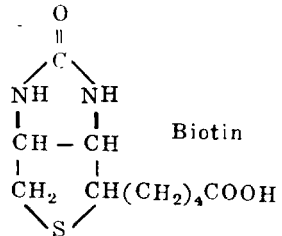
Thianine Hydrochloride (B₁)



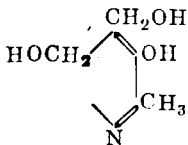
Niacin



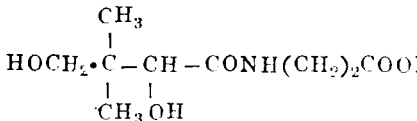
Riboflavin (B₂)



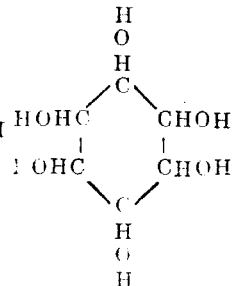
Biotin



Pyridoxine (B₆)



Pantothenic Acid



Inositol

維生素之生理作用

(1) 生長發育 任何營養要素缺乏時，均足以阻止生長發育，不僅維生素為然。若謂維生素較他種營養因素為重要，或謂某種維生素較另一種維生素為更重要，均非探本之論。

(2) 疾病感染 營養缺乏之人，較易感染疾病，維生素缺乏者，自有較易感染疾病之特徵。但如服用大量維生素，超過吾人之學理需要時，亦並不足以額外增加人體之抵抗力；而於某種情形下，或反可招致不良之後果。

但據動物試驗，維生素缺乏時，體內之抗體反應，仍屬正常，(J.A.M.A.124:1203,1944)。

在白鼠實驗，乙₁、乙₂、乙₆，胆素 (Choline)，泛酸 (Pantothenic acid)，或甲素與丁素合用，超過需要量時，可對體內細胞吞噬作用，發生有利的影響；不足需要量時，則發生不利的影響。又在荷蘭豬試驗中，丙素亦可發生類似之影響云(Cottingham & Mills: J. Immunol. 47:493,1943)。

(3) 特殊作用 除上述之一般作用外，各種維生素各具其特殊之作用，如甲種維生素之於視覺，乙₁種維生素之於炭水化物代謝，均有重要之機能，詳見各該項下，茲不多贅。

維生素之相互關係 兩種不同維生素間往往有密切之關係。

(1) 一種組織往往需要兩種或兩種以上不同維生素之合併作用，始能保持其正常發育與正常狀態。例如牙齒，其磁質 (Enamel) 之正常生長，有賴乎甲種維生素；齒質 (Dentin) 之正常生長，有賴乎丙種維生素；而磁質與齒質之鈣化又均與丁種維生素有關。此外，神經，皮膚及眼等，亦均需要多種維生素之適當配合，始克保持正常。

(2) 數種動物如犬及大鼠等能在體內綜合丙種維生素。而此種綜合作用實依賴適量之他種維生素。Sure(1939) 報告，大鼠缺乏乙₁素時，其體內之丙素減少 75%。Govier 等(1943) 於犬之實驗，亦得相似結果：犬之飼料中缺乏乙₁素時，口內發生壞血病樣之病變，給以

丙素即迅速痊愈(J. A. M. A. 123:486, 1943)。

(3) 數種維生素間亦具協同作用(Synergism)。例如甲素與丁素，乙₂素與菸鹼酸。最近報告，乙₁素與乙₂素對於大鼠之發育，亦呈協同作用(Coward et al: Biochem. J.40:458, 1946)。

(4) 於臨床上尤為重要者，兩種維生素亦可能發生拮抗作用(Antagonism)。癩皮病患者(Pellagra)於菸鹼酸治療中，往往呈現乙₁或乙₂缺乏之徵象。此種現象可有數種解釋：菸鹼酸或能增加乙₁或乙₂之消耗或排泄，或因菸鹼酸與乙₁或乙₂間確有拮抗作用。於動物實驗，Richards用大鼠飼以不足量乙₁素之食料，乃給以大劑量之乙₁素，可產生乙₁素缺乏之特殊現象——癩癩樣之驚厥。Sydenstricker等報告，大劑量之乙₁素能增加大鼠中菸鹼酸之排泄量，亦使其菸鹼酸缺乏症加重。近因維生素純品之大量製出，大量應用，吾人採用某種維生素時，不可不注意此種維生素不平衡現象(Vitamin Imbalance)之可能發生，而及早加以補救(J. A. M. A. 129:24, 1945)。

腸內之維生素合成 數種動物對於數維生素，能全部或部分自給，或由本身組織直接合成，或利用其腸內細菌所合成者。犬貓與大鼠能自合成丙素，故不患丙素缺乏。乙屬維生素(Vitamin B Complex)及子種維生素(Vitamin K)，則能由數種動物之腸中細菌合成，而為宿主利用。犬鼠等動物，雖飼缺乏子種維生素之食物而難於產生缺乏症狀，即因此故。若將磺胺類藥物加入此種缺乏性食物，使抑腸內細菌之繁育與活動，可於大鼠產生典型之子種維生素缺乏徵象——凝血酵素元缺乏(Hypoprothrombinemia)與出血(J. A. M. A. Vol. 126, No. 1, 1944)。健康成人之不易得子種維生素缺乏症，當亦因其腸內細菌之合成作用，殆無疑義，

最近 Holt & Najjar 等用實驗方法證明人類亦能利用其腸內細菌所合成之乙₁種與乙₂種維生素。氏等用健康男子為實驗對象，給予缺乏乙₁或乙₂之食物。經相當時間後，一部分人呈現乙₁或乙₂素缺乏之徵象，其大便中亦不含此種維生素；但另一部份人則健康如恆，毫無

缺乏徵象，且其大便中亦查出相當之乙₁或乙₂種維生素，加給琥珀醯磺胺噻唑（Succinyl-Sulfathiazole）則大便中維生素即行消失。為證明此種維生素確能在大腸中吸收起見，用乙₁或乙₂素溶液作灌腸，小便中此種維生素之排泄量確見增加（A. J. Dis. Child. 68:352, 1944）。Ellinger 等報告，菸鹼酸亦能在人類腸中合成。

Alexander & Landwehr 兩氏雖亦承認人類腸中細菌確能合成乙₁種維生素，但發現此種維生素大部分係在細菌體內，故其是否易被宿主利用，頗表懷疑；對於 Holt & Najjar 之實驗方法亦加批評，認此問題尚須再加研究。

如人類確能充分利用腸中細菌所產之種種維生素，則吾人對於人類維生素需要之觀念，須加修正。據 Holt & Najjar 所示，腸內細菌合成維生素之量及其利用程度，各人間大不相同，各權威學者對於人類之乙₁種維生素需要量，意見極為紛歧，其故或即在是。對於病人之磺胺治療期間，似亦有補充乙屬維生素製劑（如釀母等）之必要。

在不久以前，吾人均信便秘之種種害處，包括所謂“自家中毒”（Auto-intoxication）。今則醫界之觀念已完全改變。腸內之細菌已不再視作產生毒素之有害寄生物，却認為有用之共生性（Symbiotic）微生物，不僅能分解纖維質及不吸收之含氮物質等，化廢物為養料，且亦能合成種種物質，包括蛋白質及種種維生素（B. M. J. 1:879, 1945）。

人類之維生素需要量 人類之營養需要，包括維生素需要，由種種已知與未知因素決定之，殊難一概而論。茲將重要之已知因素，略加討論如下：

(1) 性別——一般而論，女子之維生素需要量，較男子略低，此因女子之體重較低故也。但女子於妊娠後期及授乳期，則需要維生素較多。

(2) 年齡——兒童期因發育與活動關係，老年期因腸內吸收能力減退，均需要較高之維生素量。十二歲以上之兒童，其維生素需要量

亦隨性別而不同，男童之需要均較女童略高。

第三表 維生素之每日供給量

維生素	甲 IU.	乙 ₁ mg.	乙 ₂ mg.	菸鹼酸 mg.	丙 mg.	丁 I.U.
男子，勞心	5,000	1.2	1.6	12	75	*
普通	5,000	1.5	2.0	15	75	*
勞力	5,000	2.0	2.6	20	75	*
女子，勞心	5,000	1.1	1.5	11	70	*
普通	5,000	1.2	1.6	12	70	*
勞力	5,000	1.5	2.0	15	70	*
妊娠後期	6,000	1.8	2.5	18	100	400—800
授乳期	8,000	2.0	3.0	20	150	400—800
兒童，12歲以下						
未滿週歲者	1,500	0.4	0.6	4	30	400—800
1—3歲	2,000	0.6	0.9	6	35	400
4—6歲	2,500	0.8	1.2	8	50	400
7—9歲	3,500	1.0	1.5	10	60	400
10—12歲	4,500	1.2	1.8	12	75	400
兒童，12歲以上						
女童，13—15歲	5,000	1.5	2.0	15	80	400
16—20歲	5,000	1.2	1.8	12	80	400
男童，13—15歲	5,000	1.5	2.0	15	90	400
16—20歲	6,000	1.8	2.5	18	100	400

*有機會接觸日光之成人，恐需要丁素極少，不接觸日光者及老人則仍應給以小量丁素。

(3) 生活——一般而論，生活方式之偏向勞心者，其維生素需要量較勞力者為低。經常戶外生活之成人對於丁種維生素之需要量極低，蓋日光中之紫外線能使皮膚合成丁素故也。

(4) 疾病——種種消化系疾病之妨礙吸收力者及慢性病（特別是慢性傳染病）患者，均需要較高量之維生素。腸道消毒劑如磺胺類，往往妨礙腸內細菌之合成作用，故用藥期間，有時亦有補充乙屬維生素及子種維生素製劑之需要。經常飲酒者亦需要較高量之乙₁種維生素。

茲根據美國 National Research Council 之 1945 年修正標準，將健康成人與兒童之每日維生素供給量，製成第三表。按供給量 (Allowance) 並非需要量 (Requirement)，蓋因吾人對於若干營養素之需要量尙未能準確測定也。供給量乃試行之目標，其數字似皆高，在中國情形之下頗難達到。就英國經驗所知，對於普通成人苟能達到其規定之 70%，亦可視為足用矣。

維生素缺乏症 十餘年前維生素缺乏症，僅為動物實驗所見，或少數貧乏國家之流行病。近因實驗室檢查方法之進步，始知維生素缺乏症在任何國家均甚普遍；且有所謂次臨床型缺乏症 (Subclinical Deficiencies) 者，更為多見，此種病例並無顯著之臨床徵象，僅賴精細之檢查方法始能查出。

貧乏乃維生素缺乏症之最重要原因。營養缺乏症與傳染病乃戰爭與饑饉之同伴，連袂而來，危害人類。据侯祥川氏之報告，抗戰初期，上海難民聚集，各種營養缺乏病極為流行：門診病人中腳氣病患者佔 8.1%，甲素缺乏症患者佔 7.7%，營養性水腫佔 0.8%（中華醫學雜誌，重慶，31:117, 1945）。

雖然，經濟能力良好之家庭，有時亦可因缺乏營養知識，不良飲食習慣及關於飲食之迷信等，而得維生素缺乏病。吾國舊習，對於傷寒症病人，長期給以稀飯與鹹菜，其他食物多屬忌口之列，富有之家則加給毫無營養之大補劑如燕窩銀耳等，故病後罕有不骨瘦如柴，並易得乙₁素缺乏症。周圍性神經炎向認為傷寒之併發症，實由乙₁素缺乏所致。

維生素之食物來源 維生素缺乏症之預防，應日常注重飲食之營

養，如能有完善與平衡之膳食，則營養缺乏症自易避免。第四表中列舉普通食物數種，其維生素之含量，皆較為豐富。除黃豆，米糠，肝，苜蓿及莧菜外，尚有其他食物確含較豐之維生素。然以市面較少或價格較昂，或僅富於一種維生素而缺乏他種者，均未列入，容於後節提及之。本表另舉缺乏維生素之重要食糧即玉蜀黍及米二種，以資比較。

第四表 食物（一百公分）中營養素之含量

食 物	甲 素 I.U.	乙 ₁ 素 gamma	乙 ₂ 素 mg.	菸鹼酸 mg.	丙素 mg.	丁素 I.U.
黃 豆	1600	240	0.16	1.2	0	0
米 糠	+	1100	+	8.8	0	0
肝(猪或牛)	12000—41800	300	3.5	12.5	29	45
苜 蓿	8000—10000	180	1.6	+	143	0
莧 菜	4200—19000	29	0.16	1.4	109	0
玉蜀黍(黃)	290—900	15—180	0.04	1.1	11	0
白 米	0	0	0.08	0.9	0	0

維生素製劑及其濫用 維生素缺乏症之治療，過去亦採用該種維生素含量特高之食物，奏效甚緩。今則種種純粹或濃縮之維生素製劑大量製出，價格低廉而奏效確速，可視作維生素缺乏症之特效藥物。此種維生素製劑不僅可以內服，亦多能作注射，對於重症之缺乏症病例，如嬰兒之乙₁素缺乏症，可採用注射療法以求立效。然維生素製劑之適應證為維生素缺乏症，無缺乏症，即無特效(No deficiency, no cure)，乃維生素療法之至理名言。惜目前醫藥界漸多趨於維生素濫用。或向民衆大量推銷種種混合維生素丸，對於無缺乏症者，其滋補價值實至可疑。或注射維生素製劑，如乙₁素與丙素，以治療種種近似而實非維生素缺乏症之種種病症，甚或稱作“補針”而隨意注射，均屬不合理之至。

維生素之鑑定與單位 十餘年前，各種維生素多未提純，故其鑑定不能應用化學的或物理的方法，而不得不利用生物鑑定法 (Bioassay)，因此學者訂定種種單位，以表示維生素之含量，而國際聯盟衛生組特頒國際單位 (International Unit, I. U.)，以求劃一。近因各種重要維生素已陸續製成結晶純品，已無採用此種生物單位之必要，應儘量採用公絲 (mg.) 或微公分 (gamma) 等重量單位，以免流弊 (第五表)。

第五表 維生素生物單位及其相當重量

維生素	國際單位	相當之其他單位	相當之重量
甲素	1 I.U.	= 1 U.S.U.	= 0.6 γ β -Carotene
乙 ₁ 素	333 I.U.		= 1 mg.
乙 ₂ 素		1 Bourquin-Sherman unit	= 2.5—3.5 γ
丙素	20 I.U.	= 2 Sherman unit	= 1 mg.
丁素	1 I.U.	= 1 U. .U.	= 0.025 γ Calciferol

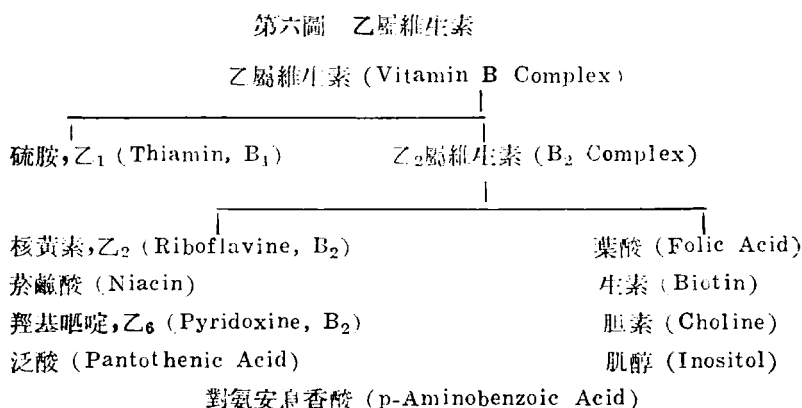
分類 水溶性維生素：乙屬維生素，丙種維生素及已種維生素。脂溶性維生素：甲種，丁種，戊種及子種維生素。本書即按此次序，加以討論。

第二節 乙屬維生素 (Vitamin B Complex)

乙屬維生素，舊譯乙種維生素複雜體，乃一屬之水溶性因素，於自然界中常共同存在。當 Funk 氏於 1911 年分離抗脚氣性維生素時，分離不精，認係一種物質，其後 McCollum & Kennedy 兩氏於 1916 年稱之為乙種維生素。但不久即知此所謂乙種維生素者，實非一種物質，而係多種水溶性因素之混合物。自 Goldberger & Tanner 於 1925 年發現防治癩皮病 Pellagra 之 P-P 因素後，學者認為乙屬維

生素至少含有 B_1 與 B_2 兩種成分，前者係易被熱力摧毀之抗脚氣因素，後者則係不易被熱力所摧毀之抗癩皮病因素。嗣後學者又於所謂 B_2 之成分中，分出多種物質，乃綜稱為 B_2 Complex (乙₂屬維生素)。

據今所知，乙屬維生素中，至少有十種成分業已提純，知其化學構造，且能用人工方法合成 (見第六圖)：



(1) 乙₁種維生素 (B_1)，即硫胺 (Thiamine)，能防治人類之脚氣 (Beriberi) 及動物之多發性神經炎 (Polyneuritis)；

(2) 乙₂種維生素 (B_2)，即核黃素 (Riboflavine)，乃生活細胞氧化還原酵素系中之一種成分，用以防治核黃素缺乏症 (Ariboflavinosis)；

(3) 菸鹼酸 (Niacin or Nicotinic Acid) 及菸鹼醯胺 (Nicotinamide)，對於人類之癩皮症 (Pellagra) 有防治特效；

(4) 羥基吡啶 (Pyridoxine) 即乙₆種維生素 (B_6)，能防治大白鼠之營養性皮炎，對於人類營養上之重要性尚未十分確定；

(5) 葉酸 (Folic Acid)，曾稱 B_{12} ，猴子維生素 (Vitamin M)，酪乳菌因素 (L. Casei Factor) 等，能防治大鼠與猴子之造血機能障礙，對於人類之巨細胞性貧血 (Macrocytic Anemia)，亦有療

效；

(6) 泛酸 (Pantothenic Acid)，乃大鼠發育上必要因素之一，能防治其黑毛變白，亦能防治小鷄之營養性皮炎，但對人類營養上之重要性尚未確定；

(7) 生素 (Biotin) 乃多種細菌與酵母繁育上必要因素之一，缺乏時亦能障礙大鼠與小鷄之發育並能產生特殊之皮炎，對於人類營養上之重要性尚未十分確定；

(8) 對氨基安息香酸 (p-Aminobenzoic Acid) 乃多種細菌繁育上必要因素之一，能防治黑鼠之營養性灰毛症，對於人類之營養意義尚未大明，但對斑疹傷寒有特效；

(9) 胆素 (Choline) 於實驗動物有防治營養性肝臟脂浸潤 (Fatty Infiltration) 之效，但對人類之營養意義尚未確定；

(10) 肌醇 (Inositol) 缺乏時，能使鼠脫毛，並致脂肪肝，對人類之營養意義未明。

此外，乙屬維生素中尚有多種成分，如 B_3 ， B_4 ， B_5 ， B_{10} ， B_{11} 等等，不勝枚舉，因未提純，構造不明，故其地位亦難確定。

乙屬維生素製劑，見第三節製劑項下。

第三節 乙種維生素(硫胺)Vitamin B_1 (Thiamin)

異名 抗脚氣性維生素，抗神經炎性維生素，Aneurine。

來源 硫胺之含量以釀母 (Brewers' Yeast)，米糠，麥麩，花生及瘦豬肉中為最高。普通蔬菜水果中，其量不高。白米與白麵中之硫胺含量極低，此因加工製造時損失富含硫胺之糠麩所致。瘦肉中硫胺含量甚高，瘦豬肉中含之尤多 (見第六表)。据侯祥川等報告，本草中之車前子，楊梅仁，桃仁，桑葉及夏枯草等，均含硫胺甚富。

硫胺能抵抗熱力，故煮時損失不大。但若加鹼而煮，則損失較多。吾國煮飯方法中有二步驟，可致重大之硫胺及其他養料損失。其一

爲淘洗，可損失白米中硫胺量之43%，核黃素25.9%，菸鹼酸23%，其他水溶性成分如礦質及蛋白質等亦均有損失。其二爲蒸飯時之棄去米湯，在北方及四川等地多有此舉，其水溶性成分，特別是硫胺，損失殆盡。

第六表 食物中乙種維生素之含量

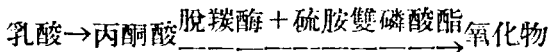
動物性食物	gamma/100gm.	植物性食物	gamma/100gm.
豬肉(瘦)	1400	釀母(Brewer's Yeast)	1200
豬 腰	670	米糠	1100
火腿(煮)	450	花生米	800
牛 肝	300	全麥麵粉	400
蛋黃(煮)	275	糙米	250
牛 肉	120	乾黃豆	240
羊 肉	120	菠菜	140
鱉 魚	80	白菜, 蘿菔菜	120
蝦 (煮)	60	白麵粉, 白米	50
		黃豆芽	33

性狀 乙種維生素於1927年始得提純，現用人工方法合成之，合成品通稱硫胺。鹽酸硫胺乃無色結晶，在空氣中極易潮解，易溶於水(1:1)，亦可溶於酒精(1:100)。其酸性及中性水溶液，於100°時仍頗穩定，但高於此則逐漸分解。在鹼性溶液中，極易破壞。

生物鑑定 食物中之硫胺含量可用生物方法鑑定之。最常用之法，係用家鴿，飼以白米，三四星期後，大多數動物發生頸後屈(Neck retraction)，於是乃比較試品與國際標準品對於病鴿之療效，而得定量之。此法頗爲簡易，但不如白鼠生長率比較法之更爲準確耳。一國際單位(I. U.)等於3γ硫胺之效價，換言之，一公絲之硫胺等於330I.U.

臨床上常用者爲化學測定法——Thiochrome法，見 Nutrition Reviews 4:148, 1946。

作用 硫胺對於碳水化合物之新陳代謝，具有重要功用。查丙酮酸 (Pyruvic acid) 乃碳水化合物中間代謝產物之一，其氧化需賴脫羧酶 (Carboxylase) 與脫羧輔酶 (Coccarboxylase) 之協同作用，而此輔酶 (Coenzyme) 乃由硫胺與磷酸所成之硫胺磷酸酯 (Thiamine diphosphoric acid) 也。其化學變化如下式所示：



患乙₁素缺乏症之動物及病人之組織，如腦，心，血液及脊髓液中，均有過量之乳酸與丙酮酸積蓄，其故在此。而丙酮酸之測定現常用於乙₁素缺乏症之診斷。而其典型之心肌變化，有視作丙酮酸之積蓄所致。據 Fehily (B.M.J. 2:599, 1944) 之報告，嬰兒脚氣之主要症狀如嘔吐與心臟衰弱，實因母乳中過量丙酮醛 (Pyruvaldehyde) 所致之中毒。

酒精之第一步氧化產物為醋醛 (Acetaldehyde)，醋醛之氧化亦需乙₁素之參加。

乙₁素缺乏症 乙₁素之絕對的與相對的缺乏，均可致乙₁素缺乏症。成人之乙₁素每日需要量約在 1mg. 左右。如每日自食物中攝取之乙₁素量低於此需要量甚低，則發生絕對的缺乏。絕對的缺乏亦可因腸內乙₁素之吸收發生障礙而致，如慢性腹瀉症所併發之乙₁素缺乏症。

相對的缺乏症乃因體內碳水化合物代謝增加，而乙₁素之攝取量不足以應其增加之代謝需要。碳水化合物性食物因代謝之需要，增加乙₁素之消耗量，而脂肪性食物則能減少其消耗。非脂肪性食物每1000熱單位 (Calorie)，需要乙₁素約 0.5mg. 左右。故如乙₁素攝取量雖能維持於正常需要量，而食物中非脂肪性熱量增加甚多，則發生相對的缺乏症。酒客之易得乙₁素缺乏症，乃因碳水化合物之酒精供給其大部熱量，減少其他食物，遂致乙₁素攝取量之絕對的兼有相對的缺乏。乙₁素缺乏在臨床上可致脚氣症 (Beriberi)，酒客性多發性神經炎

(Alcoholic Polyneuritis) 及妊娠期多發性神經炎等。至於輕度之缺乏，則作種種之臨床表現。而上述之三種乙₁素缺乏病，特別是多發性神經炎，往往兼有乙屬維生素中他種成分之缺乏。

乙₁素缺乏症之特徵

(1) 全身乏力，而四頭肌 (Quadriceps) 之乏力特別顯著，可由病人自蹲位站起之困難表現之。

(2) 震動感覺之喪失，最初於趾部，後上延至踝部及脛骨前部。

(3) 腓腸部壓痛及足部皮膚之感覺過敏。

(4) 跟腱反射及膝反射最先減少或消失，後期其他腱反射隨之 (乾性腳氣病)。

(5) 脛部，踝及膝部之浮腫 (濕性腳氣病)。

(6) 心臟擴大，下墜部浮腫，休息與洋地黃奏效甚微，但用硫胺則其效立見 (腳氣衝心)。

(7) 乳頭浮腫，伴以視網膜出血，眼肌麻痺及多發性神經炎，此亦嚴重缺乏之後期現象。

(8) 食慾缺乏乃其最早症狀之一，但無上述特徵時不得視為乙₁素缺乏所致。

吸收命運及排泄 無論口服或注射，乙₁素均極易吸收，口服後腸中幾能全部吸收。血中之乙₁素，主要為脫羧輔酶，正常含量為 4.5—12 γ /100cc. 其他組織中均含之，以肝腦腎心中之含量為最高。貯量隨攝取量而異，但此貯蓄總量不高，而極易消失。停止攝取乙素₁後，第一星期內即見體內乙₁素量之迅速減少，腦內之乙₁素消失最緩。

一部分乙₁素於代謝中破壞，一部分則自尿排泄，小部分亦自大便排泄。如用大量硫胺，則大部分迅速自尿中排泄。

毒性 極大劑量 (體重每公斤用數百公絲) 能於動物產生中毒：衰弱，手足搖擗，呼吸困難，終因呼吸麻痺而死。此種中毒劑量較其治療大數千倍，故其臨床應用極為安全。將硫胺作注射，小劑量亦有發生過敏性休克 (Anaphylactic Shock) 之危險，文獻中已見報告

數例，因此死亡；黃銘新氏於 C.M.J. (62:76, 1943; 63:7, 1944) 中亦報告 13 例，其中死者一例，不可不慎。

抗硫胺性物質 數種魚中含有硫胺酶 (Thiaminase)，能破壞硫胺，故食魚動物 (在貓) 易得乙₁ 素缺乏病。此種酵素加熱即失作用，主存於魚之頭尾及內臟中，肌肉中極少。生蛤蜊中亦有此類酵素。數種穀類，豆類及油類中亦含有一種破壞硫胺之耐熱性物質。此外，Pyriithiamine 與 2 n-butyl homologue of Thiamine，在化學構造上與硫胺相似，由競爭性抑制 (Competitive Inhibition) 而能抑制硫胺之作用 (Nutrition Reviews 4:356, 1946)。

乙₁ 素缺乏病之預防 成人之每日需要量約自 1.2 至 2mg.，嬰兒約自 0.3—0.6mg. 人體對於乙₁ 素之貯蓄量甚小，倘食物內停止供給，則體內之貯蓄量，易於一星期內消竭，而發生缺乏之患。體內之乙₁ 素，大部消耗于碳水化合物之新陳代謝，故消費碳水化合物性食物愈多者，其乙₁ 素之需要量亦愈高。我國一般家庭之食物中，碳水化合物佔百分之九十以上，故乙₁ 素需要量較高，勞動階級尤然。普通食物中乙₁ 素之最重要來源為瘦豬肉，四兩即可勉供一日之乙₁ 素需要量；三餐所用新鮮菜蔬約可供給一日需要量之三分之一；白米經洗淘煮飯後，所留乙₁ 素量幾等于零，如用不太陳之糙米煮飯，則即無其他乙₁ 素來源，本身即可供給全日需要量。普通膳食：白米飯，新鮮蔬菜，每日平均二兩瘦豬肉，如無額外需要，可不致發生乙₁ 素缺乏病。若改用素食，或多用鹹菜或乾菜等以代替新鮮蔬菜，則極易發生缺乏；夏季之易發腳氣，主因此種情形。至于飯量極大而僅恃鹹菜下飯之窮苦階級，則更易發生腳氣。個人預防腳氣極易，只須改良膳食習慣，多用新鮮菜蔬，平均每日瘦豬肉二兩即可。若欲大眾預防，則非從改良米糧下手不可。抗戰期間，內地民衆因政府之提倡膳米及雜糧，患腳氣者甚少。勝利後，糙米政策不易推行，不可不自白米改良下手。數年來經各國學者之研究，已得兩種白米，各能供給足量乙₁ 素及其他乙屬維生素與少數礦質。第一種為蒸穀米 (Parboiled Rice)，係將帶殼

之穀，經蒸浸後，使維生素從糠層滲透入米粒而分佈于米粒之內，然後乾燥碾成白米。若處置得法，則全穀所含維生素之百分之七十，能保留於蒸穀之內。印度大部分人民及吾國江浙一帶數縣人民均用土法蒸製食用。最近美國方面採用機械方法，製成兩種：馬萊克氏米 (Malekized Rice) 與再造米 (Converted Rice)，其性質色味較土製蒸穀米大有改進。第二種為加料米 (Enriched Rice)，係按加料麵粉 (Enriched Flour) 的辦法，將乙₁素，菸鹼酸及鐵質加入白米，再用一種膠質將此種維生素封固於米粒內，使於淘洗時不致逸失。此種加料米按兩種方法調製：Fieger 氏法與霍甫門廠法，前法製成者可按1:100比例與普通白米混和，後法製成者則按1:200比例與普通白米混和。

用途與劑量 主要用於腳氣病及其他乙₁素缺乏病之治療。對於輕症，每日可用鹽酸硫胺 10mg.，分數次內服；重症患者，每日可用 20—50mg.，一律以內服為原則。治療嬰兒腳氣病，應同時用此素治其授乳之母或乳母。對於急性病例，如腳氣性心衰，妊婦惡性嘔吐，嬰兒腳氣等，宜作肌內或皮下注射，每次 10—20mg.，一日可給一二次，一待症狀減輕，應即改用內服法。靜脈注射既無必要，且亦不妥。除應用乙₁素純品外，此種病例之飲食應加改良，並加服釀母粉 (Brewer's Yeast)，每日 5—10gm. 以補充乙屬他種維生素之不足。

預防劑量：成人每日 1—2mg.，嬰兒每日 0.2—0.4mg.

製劑 (1) 鹽酸硫胺 (Thiamine Hydrochloride, Thiamin Chloride)，有片劑及注射液劑：片劑分 1mg.，5mg.，及 10mg. 數種，注射液劑分每 cc. 10mg. 與 50mg. 兩種。

(2) 乙屬維生素製劑 (Vitamin B Complex Preparations)，種類甚多，美國醫學會承認者有下列七類：

1. 純粹硫胺，核黃素及菸鹼酸之混合物，其規定之每日量應含：硫胺 1mg.，核黃素 1.5—2mg.，菸鹼酸 10mg.，或其簡單倍數。

2. 乾釀母，每公分至少應含：硫胺 0.12mg.，核黃素 0.04mg.，菸鹼

酸0.25mg.

3. 合於上項規定之乾釀母，另加純粹維生素，使所含硫胺每 mg. 配有核黃素1.5—2mg.之核黃素與10mg. 之菸鹼酸。

4. 合於上項規定之乾釀母所製成之濃縮浸膏，其規定之每日量應含：硫胺 1mg.及相當量之其他乙屬維生素。

5. 由肝製成之乙屬維生素濃縮浸膏，每公分中至少應含核黃素 0.25mg.

第七表 食物中之核黃素含量

植物性食物	mg./100gm.	動物性食物	mg./100gm.
釀母，乾	3.6	豬 肝	3.5
小 米	1.2	牛 肝	1.5
花 生 米	0.32	魚 卵	1.0
豇 豆	0.30	沙 丁 魚	0.51
蕃 茄	0.24	蛤 蜊	0.46
紅 薯	0.22	鷄 蛋	0.40
麵 粉	0.20	牛 心	0.35
黃 豆	0.16	豬肉，瘦	0.24
莧 菜	0.16	牛 乳	0.15

6. 釀母所製之濃縮浸膏中另加他種維生素，所標籤之每日劑量應含 1mg.硫胺，1.5—2mg.核黃素及 10mg.菸鹼酸，或其簡單倍數。

7. 米糠所製之濃縮浸膏，另用他種乙屬維生素加強之，其標籤之每日劑量應含之維生素量如 6 項。

第四節 乙種維生素(核黃素) Vitamin B₂(Riboflavin)

異名 原稱庚種維生素 (Vitamin G)，又因其來源稱乳黃素 (Lactoflavin)，卵黃素，肝黃素，尿黃素，腎黃素及麥芽黃素等。美國醫學會規定其名爲核黃素 (Riboflavin)。

來源 廣存於天然界，釀母，肝，腎及肉類等均含之甚富。牛乳含乙₁種維生素甚少，但其乙₂種維生素量頗為可觀。普通食物中之核黃素含量見第七表。

性狀 核黃素係橙黃色之針形結晶，味略苦，溶於酒精，難溶於水，不溶於醚及氯仿。其水溶液作淺黃色，於日光下顯螢光，若置於長紫外線，其螢光更顯，耐熱性甚佳，能耐受普通煮調時之熱，於酸性媒質中尤佳。但於鹼性媒質中，或日光照射，均易失其效力。大概言之，肉類燒灸或烘烤時，損失核黃素最多，約達60%左右。煎炒時損失較少，而文火煨燉時幾無損失。

作用 核黃素係構成黃色酵素 (Yellow Enzyme) 之主要成分。單磷酸六烷糖 (Hexose monophosphoric acid) 氧化時，需藉一種酵素系統 (Warburg-Christian enzyme system) 之作用，而黃色酵素即此系統中三種酵素之一也。故此物亦如硫胺，在碳水化合物之新陳代謝中，佔有重要地位。

缺乏特徵 人類之核黃素缺乏病 (Ariboflavinosis)，最初由 Sebrell 與 Butler (1938) 於人類實驗產生之，吾國侯祥川氏則由難民中發現甚多 (中華醫學雜誌 28:291, 1941)。其病變見於眼部 (特別是角膜部)，及皮膚與粘膜接界部 (特別是唇鼻部)。茲分述如下：

角膜緣血管網充血 (Congestion of the Limbic Plexus) 及毛細管侵入角膜 (Vascularization of the Cornea)，乃 Sydenstricker 等 (1940) 所最早發現，恆認係核黃素缺乏症之最早特殊病變。但最近各方報告，頗多主張此種角膜及其邊緣之病變不能視作核黃素缺乏病之特徵者，因雖現此種病變之病人，頗多並無核黃素缺乏之膳食史，亦無缺乏之其他現象，且經足量之核黃素治療亦不見效 (Scarborough, 1942; Sandstead, 1942; Wise, 1943; Fish, 1944; 見 Copping 氏之綜說，Nutrition Abt. & Rev. 14:433, 1945)。其他眼病與眼症狀為：結膜炎，淺層角膜炎，角膜瀰濁，羞明，目眩，起泡，偶亦見瞼緣炎與虹膜炎。

唇病 (Cheilosis) 乃唇紅部之皺紋加深而不整齊 (慢性缺乏)，或腫脹而皺紋不清 (急性缺乏)。同時常見唇上皮發紅，變薄，脫屑或皸裂。

口角炎 (Angular stomatitis) 乃口角部之發紅，皸裂，有時伴以灰白色之濕潤 (Perleche)。

脂溢病 (Dyssebacia) 或脂溢性皮炎 (Seborrhoeic dermatitis)，主要見於鼻唇皺襞，該部皮膚發紅，上蓋皮脂性屑片，有時伴以鼻與頰部皮脂囊之粗糙突起，即所謂鯊魚皮樣鼻 (Shark skin-like Nose)。

舌炎 (Glossitis) 見於較重之缺乏病，舌面光潔，略腫脹，作紫紅色，乳頭平而肥大如草狀，有時伴以舌部皸裂與燒灼感。

用途及劑量 核黃素專用於核黃素缺乏病之防治。嬰兒之每日需要量約為 1mg.，乳中之核黃素勉可供用。成人之每日需要量約為 2mg.，妊婦與授乳婦則需 3mg. 左右，豬肝三兩即可供給此全部需要而有餘。用於治療時，每日可口服 3—15mg.，分三次服，連服數星期。普通用 1mg.，2mg. 或 5mg. 之片劑，無注射之需要。

第五節 菸鹼酸 (Nicotinic Acid)

異名 Niacin

來源 豬與牛之肝肉心腎等均富含菸鹼酸，肝中尤富。米糠中所含菸鹼酸亦不少，但白米與白麵粉中其量甚微。普通食物及數種藥劑中菸鹼酸之含量如第八表。

性狀 菸鹼酸係一種吡啶 (Pyridine) 化合物，化學上與菸鹼 (Nicotine) 甚近，但毫無菸鹼之毒性作用。菸鹼酸，菸鹼酸鈉及菸鹼醯胺 (Nicotinamide) 三者均具抗癩皮病 (Pellagra) 作用，均係白色無臭之結晶，味略苦，溶於水及酒精。極能耐熱，其溶液可用高壓蒸氣消毒之，故普通烹煮食物時其損失極少。

第八表 食物中之菸鹼酸含量

動物性食物	mg./100gm.	植物性食物	mg./100gm.
肝 浸 膏	450	米 糠 浸 膏	165
羊 肝	45	釀 母 (乾)	64
豬 肝	27	花 生 米	13
豬 腰	15	米 糠	8.8
火 腿	10	全 麥	5.3
豬肉(瘦)	8	糙 米	4.0
牛 肉	5	莧 菜	1.4
脫 脂 奶 粉	5	白 米	1.3
鷄 蛋	3	白 麵 粉	1.0

作用 菸鹼酸在菸鹼醯胺形式時，乃數種輔酶 (Co-enzyme) 之主要成分，而此種輔酶乃促進細胞氧化作用之必要酵素。其生理上重要性恐即在是。含有菸鹼醯胺之輔酶有二：

(1) 第一號輔酶 (Co-enzyme I)，又稱 Cozymase 及 Codehydrase, 化學名爲 Diphosphopyridine nucleotide, 乃一分子菸鹼醯胺與一分子 Adenine, 兩分子 Pentose 及兩分子磷酸所成。此輔酶參加 Hexose diphosphate 代謝中之數種反應。

(2) 第二號輔酶 (Co-enzyme II)，又稱 Warburg's Coferment 或 Codehydrase 2, 化學名爲 Triphosphopyridine nucleotide, 乃較第一號輔酶多一分子磷酸之複雜化合物。此輔酶參加 Hexose monophosphate 代謝中之數種反應。

菸鹼酸之治療劑量能致暫時性血管舒張，面頸之羞紅部尤著，約於兩小時內消失，皮膚之潮紅常伴以輕痒與灼感，周圍血流增加，皮膚溫度亦升高。菸鹼酸鈉亦然，但菸鹼醯胺則無此作用。對於動物之靜脈注射致死量，每公斤約菸鹼酸4gm., 死前發驚厥。每公斤1gm.之每日劑量，即連用至八週之久，對犬並不發生中毒。此量約當人類最高治療劑量一百倍。

缺乏特徵 菸鹼酸缺乏所致之病變，臨床上稱癩皮病 (Pellagra)。Pellagra 一字係拉丁文皮膚與希臘文驚厥兩字合成，因此病之主要特徵係皮炎與神經系障礙。此病亦稱意大利癩病 (Italian Leprosy)。故譯作癩皮病以代替舊譯音陪拉格病。其特徵如下：

舌炎 (Glossitis) 乃此病消化系障礙之特徵。主要消化系症狀為口炎，腸炎及腹瀉。水瀉反復發作，大便中有時帶血。惡心嘔吐亦常見。口內唾液增加，唾腺或腫大。而最特殊者乃其舌：腫脹，由舌上齒印見之；色深紅，慢性症作牛肉紅色，急性重症作猩紅色；舌乳頭充血肥大，後期則合併而萎縮，隔以許多皸裂。

皮炎 (Dermatitis) 乃紅色皮疹，類似日晒斑，紅斑上有粗屑，潰瘍及大疱 (Bulla)，初侵暴露之部分，如面頸腕踝。此種皮膚僅見於重症病例，此時常伴以腹瀉與癡呆，故 Dermatitis, Diarrhea & Dementia 常稱為癩皮症之三大特徵。所謂 Pellagra sine pellagra 者，乃缺皮疹之病例。

腦病 (Encephalopathy) 見於急性重症，其症狀有頭痛，眩暈，失眠，記憶減退，精神抑制，意識不清，齒輪狀強直 (Cogwheel Rigidity)，握取反射及吮吸反射等。

用途 主用於癩皮病之防治，成人每日需要量約為 15—20mg.，普通膳食儘夠供給之，如豬肝二兩或白米一斤與豬肉三兩即夠。治療則須用其純品以奏速效，同時加給釀母粉，並改良其膳食，劑量隨人隨病而異。急性病例可用菸鹼醯胺 100mg. 或更高劑量，每日二至三次，連服數星期；慢性病例可用 100mg. 每日二次，連服更久時間。最高每日劑量為 500mg.，分十次服，每次 50mg. 口服後吸收迅速而完全，病人如能口服，無採用注射法必要。

菸鹼酸有致血管舒張之副作用，現多用其醯胺衍化物以防治其缺乏症。但菸鹼酸之血管舒張作用亦有利用以治三叉神經痛及眼病等，少數報告認為有效，尚待證實。

製劑 菸鹼酸 (Niacin, Nicotinic Acid) 有 25mg., 50mg. 及

100mg.之片劑。菸鹼酸鈉 (Sodium nicotinate) 易溶於水，有2.5%、10%之注射液。菸鹼醯胺 (Niacinamide, Nicotinamide, Nicotinic acid amide)，有25mg.,50mg.及100mg.之片劑，及2.5%、5%及10%之注射液劑。

第六節 葉酸(Folic Acid)

葉酸的發現，雖然已有多數年，但是到最近才闡明其化學構造，而其人工綜合亦才告成功 (Angier et al,1946)。而其更令人重視者，最近 Spies等 (1945) 報告，此素對於人類之種種巨細胞性貧血有特效，可代替肝浸膏 (Liver extract)。

遠在1935年，Day等用一種不完全食料使猴子產生一種貧血病，伴以白血球減少，體重減低，腹瀉及牙齦潰爛，最後足以致命。肝或釀母能防治之。因假設此種食物中含有一種特效因素，名之曰 Vitamin M (M 乃 Monkey 之首列字母)。Snell & Peterson 於1939年報告，肝或釀母中含有一種因素，乃酪乳菌 (Lactobacillus casei) 生長所必需。後知此因素能被活性炭所吸著，再經溶洗而精製之，因稱之曰 Norit Eluate Factor。同實驗室工作者 Mitchell, Snell & Williams 等於 1941 又自菠菜中提出一種濃縮製劑，與上述因素 Norit Eluate Factor 之作用相似，但其效力較後者強數百倍，因其自菠菜綠葉中提出，故名之曰葉酸 (Folic acid)。Stokstad 等自 1943 年自肝及釀母中提純酪乳菌因素 (L. casei factors) 兩種，於 1944 年又於醱酵渣滓中提出第三種純粹酪乳菌因素。此三者分別稱為肝，釀母及醱酵酪乳菌因素。於研究雛雞之營養時，Hogan & Parrott 於 1939 年發現豬肝中含有一種因素，能防治雛雞一種營養性貧血，稱為 Vitamin B_c。(C 表示 Chick 所需要的意思)。同實驗室之 Pfiffner 等於 1943 年又自釀母中提出一種結晶性因素，稱為 Vitamin B_c Conjugate; 此素對於雛雞之貧血同樣有效，但對酪乳菌之生長刺

激作用甚弱。現知上述種種因素實係一物或其衍化物。

以上各種因素之已經提得結晶純品者有五種：(1) Vitamin B₆, (2) Liver L. casei factor, (3) Yeast L. casei factor, (4) Fermentation L. casei factor 及 (5) Vitamin B₆ Conjugate。自 Angier 等闡明葉酸之構造而人工綜合告成後，始如首三種，即雛雞乙種維生素，肝酪乳菌因素與釀母酪乳菌因素，與綜合葉酸完全相同。至於醱酵酪乳菌因素乃係分子較大之葉酸結合物，而雛雞乙種維生素結合物，則係分子量更大之另一種結合物。

化學 葉酸之化學名爲 Pteroyl glutamic acid。一分子葉酸係由翅素 (Pterine)，對氨基安息香酸 (p-Aminobenzoic acid) 及麩氨酸 (Glutamic acid) 各一分子組成。翅素乃蝴蝶翅膀之一種黃色素。葉酸亦係黃色結晶。葉酸之兩種結合物，均含較多之麩氨酸分子：醱酵酪乳菌因素係 Pteroyl Di-glutamyl Glutamic Acid, 較葉酸多含兩分子麩氨酸；而雛雞乙種維生素結合物，係 Pteroyl Hexa-glutamyl Glutamic Acid, 較葉酸多含六分子麩氨酸。多種動物及植物中含有一種或多種酵素，能分解此種葉酸結合物而釋出游離葉酸，此種酵素稱結合物酶 (Conjugase)，屬於 Carboxypeptidase 類。

來源 凡富含乙屬維生素之食物，如肝與釀母及綠葉蔬菜中，均含之。肉類中亦含之。茲將 Elvehjem 等 (1946) 及 Krueger 與 Peterson (1945) 採用糞鏈菌 (Streptococcus fecalis) 所測定數種食物中葉酸含量 (Gamma/100gm.) 列下：

肝浸膏 (Wilson's fraction B)	960
Difco 釀母浸膏	140
豬肝	39—150
牛腎	30—43
牛肉	14—33
牛心，牛腦	11—13

自然存在之葉酸，不少係其結合物。此種結合物對於數種微生物並無作用，但人與雞白鼠等動物仍能利用之。故用微生物所測定者，白人及高等動物之營養觀點，不一定能代表其全部葉酸效價。

又據 Williams等(1943)及 Alvehjem等(1946)用微生物測定法研究，肉類中之葉酸，於烹煮時損失50—90%，但肝中之葉酸則不受影響。此種實驗結果亦難直接應用於高等動物之營養，因肉類中葉酸可能於加熱時變成某種結合物，雖不能用微生物方法測出，但仍能為高等動物所利用。

作用 由動物實驗與臨床試用所見，葉酸顯為骨髓中造血細胞成熟時所必需之營養素。動物（雞，白鼠與猴）缺乏此素時，則發生貧血及白血球缺乏症。臨床上，經 Spies 等之積極試驗，已確定此素對於多種巨細胞性貧血（Macrocytic Anemia），均屬有效。此種貧血包括惡性貧血（Pernicious Anemia），營養性巨細胞性貧血（Nutritional Macrocytic Anemia），及妊娠期，癩皮病（Pellagra）與斯撥盧（Sprue）之巨細胞性貧血。

葉酸恐係某種與造血機能有關之酵素系統中之一分子。此外尚有數種物質，如胸腺素（Thymine）（Spies et al, 1946），黃翅素（Xanthopterine），白翅素（Leucopterine）以及其他翅素衍化物（見 Nutrition Reviews 4:270, 1946），似亦有同樣作用。肝中之補血素（Hematinic Factor）恐亦係一種翅素化合物。但葉酸與肝中之補血素却非同一物質，二者有下列數不同點：（1）葉酸作黃色，而含有補血素之精製肝浸膏則無色；（2）對於惡性貧血之治療，精製肝浸膏之有效劑量，遠較葉酸為少；（3）對於惡性貧血之治療，葉酸不能完全代替肝浸膏，但葉酸對於 Sprue 之療效則較肝浸膏為佳。

惡性貧血與數種營養性貧血之病理機構顯然互異。當惡性貧血病人攝取葉酸之結合物（Pteroyl Hexa-glutamyl Glutamic Acid）時，在尿中僅排泄極少量游離葉酸，反之在常人及營養性貧血病人，

用結合物後尿中發現大量游離葉酸。肝浸膏中之補血素或能使惡性貧血病人恢復其利用食物中葉酸結合物之能力歟。

用途與劑量 葉酸用於各種巨細胞性貧血。對於惡性貧血，可於肝製劑治療奏效後，維持其無症狀期，而防制其復發。每日可用10—20mg. 口服，或每2—4星期肌內注射50—150mg. 對於復發病例，則須用較大劑量，或逕改用肝浸膏。少數病例，在葉酸治療期間，雖血液保持正常，却有神經症狀之復發，對於此種情形，即增加葉酸劑量，仍往往無效，宜即改用肝浸膏。

對於 Sprue 及其他營養性巨細胞性貧血，葉酸之療效，或較精製肝浸膏為佳。其劑量大致相似，每日 20mg. 口服或 10mg. 肌內注射。有時較小劑量，1—5mg. 口服，亦效，須在各個病例試定其適當劑量。

應用上述劑量口服或肌內注射時，並無副作用。靜脈內注射則可發生組織胺 (Histamine) 樣反應；休克，血壓低降，人事不省。用腎上腺素後短時間內即可恢復，但常遺留頭痛及惡心達十數小時之久。

葉酸對於實驗動物之營養缺乏性之白血球減少症 (Nutritional Leucopenia) 雖屬有效，但對於臨床上所見之中毒性顆粒性白血球缺乏症 (Toxic Agranulocytosis) 則無效。嘔基吧啉對於此類病例之有效，文獻中已有記載多起。此外，葉酸對於再生障礙性貧血 (Aplastic Anemia)，缺乏鐵質所致之小細胞性貧血 (Microcytic Anemia)，及白血病 (Leukemia) 等亦無效。

第七節 對氨基安息香酸(對氨基苯酸)

(p-Aminobenzoic Acid, 簡稱 PAB)

對氨基安息香酸 (PAB) 乃乙屬維生素之一員，廣佈於自然界中。此物係多種微生物包括病菌繁育上所必需之因素。其最初引起醫界之

注意，乃因其具有抗磺胺類作用，詳磺胺類化學治療學第三版58—69面。

對於高等動物，PAB 亦係重要之營養因素。據 Ansbacher 氏 (1941) 之實驗所示，PAB 為黑鼠與貓之毛色因素 (Chromotrichia Factor)，缺乏此因素時則致營養性白毛症 (Nutritional Achromotrichia)，而其毛色變灰白，故與泛酸 (Pantothenic Acid) 同稱為抗白毛因素 (Anti-grey-hair Factor)。普通所見之人類白髮，乃係老年變化之一種，與動物之營養性白毛，性質大不相同，故採用此類抗白毛因素以治白髮，理論上既屬相左，事實上亦無確實之效果。此外，PAB 亦係雞之生長因素。

PAB 對於人類營養之重要性迄未明瞭。最近發明此素對於種種立克次體傳染具有顯著療效，乃在治療學中漸露頭角，茲略述其梗概 (引自吳珏在上醫月刊一卷七期發表之對氨基安息香酸對於斑疹傷寒之治療價值)，以供參考。

自一九四二年以來，應用對氨基安息香酸 (Para-amino-benzoic acid) 治療斑疹傷寒，已絡續有詳盡之文獻。Ravenel 及 Flinn 等曾用以治療落磯山斑疹熱 (Rocky mountain spotted fever)，Yeomans 等曾用以治療埃及之流行性斑疹傷寒 (Louse borne typhus fever)，Thierney 等曾用以治恙蟲病 (日本河邊熱) (Tsutsugamushi fever, crub typhus)，Smith, 及 Levy 等曾用以治療地方性斑疹傷寒 (Endemic typhus)，均有良好之結果。實驗方面亦確已證明對氨基安息香酸能阻止斑疹傷寒立克次體在鵝胚上之繁育，並能保護感受致死量立克次體 (Rickettsia) 之豚鼠，使得全部痊癒。治療斑疹傷寒藥物，據各方面臨床報告，磺胺類不僅無效且常有害，青黴素雖在體外顯有微效，但治療上無價值；對氨基安息香酸為唯一有效之藥物。

對氨基安息香酸之藥理作用，根據實驗及臨床結果，得歸納為二方面：(一) 對氨基安息香酸能抑制斑疹傷寒立克次體在細胞內之增殖，於是體內所產生之免疫體，足以應付此受制之病原體。苟對氨基安息香酸之治療停止過早，體內殘留之立克次體，仍能得機緣增殖，症狀有復發之可能。至於此種抑制增殖之作用究何由而生，此藥物對於立克次體之新陳代謝有何影響，對於細胞中酵素系有無改變等問題，現尚無佐證，足供解答。(二) 對氨基安息香酸有解除斑疹傷寒毒素之作用，病人輒因服用此藥後，中毒現象減輕。腎臟功能之失

調，在斑疹傷寒病人係屬習見，服對氮安息香酸後，腎臟之功能，得免擾亂。然此第二種療效，究係其第一種作用之結果，抑係另一種獨立作用，現尚未有定論。

對氮安息香酸從胃腸道吸收甚速，自腎臟排泄亦甚快。口服四小時內，此藥在血液中之濃度即降至零；其中 70-80% 不經變化隨小便排出體外，此外 25% 左右則其氨基與其他有機根結合而自腎臟排泄。其血液中之有效濃度為 60-80mg./100cc. 苟其濃度在 80mg./100cc. 以上，輒呈中毒現象，苟其濃度在 30mg./100cc. 以下，則為效殊微。在施用對氮安息香酸時有數點須加注意：（一）防止酸中毒，可與重碳酸鈉或乳酸鈉同服，並每天測定小便是否呈中性，及測定血液中 CO₂ 之含量。（二）維持體內適量之水分，使每天小便量在 1,000-2,000cc. 間，必要時得注射生理食鹽水。（三）保持血液中蛋白質之含量，必要時得服用富有豐富蛋白質之食物或注射血漿等。（四）注意白血球減少，腹氣脹或虛脫。在施用對氮安息香酸期中，應按日測定此藥之血中濃度。測定方法與原理與測定磺胺類藥物無異，可參攷 Bratton 與 Marshall 法或 Eckert 改良法。對氮安息香酸之每日量平均按體重每公斤用藥 0.5-1gm. 將此量分成十二劑，每二小時一次，同時加服等分子量之重碳酸鈉，一面可預防酸中毒，他方面可減輕其對胃刺激。

Y cmans 及 Levy 等在其病例報告中，所用之劑量略小，其第一次量為 4-8gm. 以後每隔二小時 2gm. 血液中對氮安息香酸之濃度係在 30mg./100cc. 左右，如此在嚴重病例其熱度在施藥一星期許方見下降。[Flinn 及 Ravenel 等所用之劑量略大，血液對氮安息香酸之濃度係達 60mg./100cc. 左右，熱度可能於二天至三天內即見下降。對氮安息香酸須待熱度完全退清後方可停止，以防復發之機會。

在施用對氮安息香酸期中，病人之一般症狀須加注意：乙種維生素可防止休克，丙種維生素可使被破壞之網狀內皮系之血管易恢復，乙種維生素及 K 種維生素可用以保護肝臟之機能及增加血液之凝固作用，均須同時並用。苟病人呈現心臟衰弱則當用毛地黃，肺炎則當用青黴素。

如嘔吐甚劇，或病人已入昏迷狀態，不能下藥，則可用其鈉鹽注射之。靜脈注射後排泄過速，故最好採用肌肉注射滴入法。是法係用 25% 對氮安息香酸之鈉鹽，溶於生理食鹽水中，復加入小量之對氮安息香酸使溶液呈中性，經過濾法消毒後應用之。

第八節 乙種維生素(羥基吡啶) Vitamin B₆ (Pyridoxine)

乙種維生素(羥基吡啶)於 1938 年提純，翌年人工綜合告成。肉類中含量甚富，麥芽中亦多之。白鼠缺乏此素則生鼠末端痛病(Rat

acrodynia)，病鼠之耳鼻及爪均呈脫屑性皮炎，其病變為角質增生與棘皮症，真皮層則呈水腫。犬與豬缺乏此素則致小細胞性貧血。

此素對人類營養之重要性迄未確定。臨床上曾試用於腦炎後巴金森氏病 (Postencephalitic Parkinson's Disease)，進行性肌營養不良 (Progressive Muscular Dystrophy)，肌萎縮性脊髓側索硬化 (Amyotrophic Lateral Sclerosis)，多發性脊髓硬化 (Multiple Sclerosis) 及脊髓癆 (Tabes dorsalis) 等，或單用或與戊種維生素合用，未見確效，亦未發見與此等疾病之關係。此藥普通用 10—50mg. 作靜脈內注射，或內服。最近 Stone (J. Nerv. Ment. Dis. 100 : 185, 1944) 採用此藥作脊髓內注射，成人用 50mg., 兒童用 30mg., 溶於脊髓液 10cc. 注入蜘蛛膜下隙。試諸舞蹈病 (Chorea)，坐骨神經炎，Korsakoff 氏病，傳染性脊髓根炎 (Infectious Meningomyelradiculitis) 等，各一二例不等，據云有效。

Cantor & Scott 兩氏則報告顆粒性白血球缺乏症三例，經用此素每日 200mg. 作靜脈注射數次後，於短期內恢復。作者用鹽酸羥基吡啶溶於生理鹽水內作 10% 溶液，用高壓蒸氣消毒之。(Can. M. Ass. J. 52 : 368, 1945)。Spies 等 (1941) 及 Fishberg & Vorzimer (1945) 等亦作同樣報告。故此素或與白血球之成熟有關。

此外，此素亦試於嬰兒之溢脂性皮炎 (Seborrheic Dermatitis) 及妊婦之惡心嘔吐，但對於後者，恐與注射之暗示作用有關。

第九節 泛酸，生素，胆素，肌醇 (Pantothenic Acid, Biotin, Choline, Inositol)

泛酸，生素，胆素與肌醇四種乙屬之維生素，對於人類之重要性，現均未明，故合併論之。

泛酸 (Pantothenic Acid) 泛酸原名中之 Patothenic, 係到處存在之意，故譯泛酸。此素泛存於各種動物組織中，肌中含量尤富

。植物中亦有之，米糠中含量特高。在食物中，此酸常與蛋白質結合。泛酸易溶於水，醋酸乙酯，冰醋酸，不溶於苯與氯仿。純品係淡黃色油狀稠液。能耐熱，不易氧化。對於實驗動物，泛酸之缺乏可致腎上腺皮質之出血性壞死，終至死亡，如用皮質浸膏則可維持其生命（犬與鼠）。此種動物亦見甲狀腺與睪丸之變性變化。對於黑鼠，泛酸缺乏亦能使毛色變灰白，小鼠與狐亦呈同樣變化。但人類之白髮，普通係老年之變化，與此種營養性白毛，病原或不相同。臨床上泛酸及其前驅物——泛醇（Pantothenol）之內用或外用，曾試於人類之禿頂與白髮，迄未確實證明其有效。例如瑞士之 Oesch 氏曾於 1946 年（Schweiz. med. Woch. 76 : 6）報告十五例，採用該國赫孚孟羅氏藥廠（Hofmann La Roche）之泛醇製劑（Bepanthen, Panteen），外用與內用經 2—12 月之久，未得良效。另於斑禿（Alopecia areata）四例，亦未奏效。嚴重之營養缺乏，於兒童確亦可致禿頂與白髮，一般營養改進，則髮量與色澤自行恢復，但於成人之營養不良則未見此種情形，見 Nichols（Lancet, 2 : 201, 1946）與 Chavarria et al（J.A.M.A. 132 : 570, 1946）之報告。

生素（Biotin） 生素乃作用極強化合物之一，純品 1gm. 等於 27,000,000 大鼠單位，即保護大鼠之有效劑量，每日只須 0.03gamma 之微量（即一公絲之十萬分之三）。此素向知為多種細菌與酵母繁育上所需之營養要素，現知高等動物包括人類亦需要之。哺乳動物與鳥類之組織中均含微量，肝腎與卵中其量最高，乳中較少。亦廣存於植物界，蔬菜，穀類與堅果仁中，其量尤富。生素易溶於水與醇，難溶於氯仿，醚與石油醚中。能耐熱，亦能抵抗酸鹼之作用。生素對於多種微生物，能強烈刺激其繁育，呼吸及發酵。對於數種植物，亦能刺激其生長。高等動物之生長似亦需要之。據 Mc Henry 等之報告，生素能使幼鼠產生脂肪肝（Fatty Liver），胆素或肌醇則能防治之。但最近 Best 等（Biochemical J. 40 : 368, 1946）更精確之實驗，證明生素並無此種作用。最近報告，生素能使實驗性腫瘤生長較速；反

之，抵抗生素性食物（生蛋白）則能減緩之。生蛋白中含有一種稱作 Avidin 之蛋白質，能與生素結合成堅定化合物，而使其營養作用全失。若將大量生蛋白飼餵大鼠，可使產生嚴重之生素缺乏症狀，稱為蛋白損害（Egg-white Injury）：體重減輕，脫屑性皮炎，脫毛，強直性步姿，終則死亡。其他動物包括人類，多食生蛋白亦能產生此種缺乏病。人類之實驗性生素缺乏症，係用缺乏生素之飲食外，每日加給 200gm. 之乾蛋白產生之。經數星期後尿中生素濃度大見減低，可達正常濃度之十分之一或更低。同時發生脫屑性皮炎，再經數星期，皮膚蒼白，上有紅色脫屑性皮炎。舌乳頭萎縮，舌色變白，精神抑鬱，幻覺，有時驚惶突發。食慾消失，食量大減。心肌呈少血現象，E.K.G. 所示與乙₁素缺乏時相似。注射生素後，三四日內症狀即迅速減輕而恢復。Williams 氏（New Eng. J. Med. 228: 247, 1943）報告一例，恐亦蛋白損害。病者係一66歲老翁，喜飲生雞蛋沖酒，每星期食生雞蛋2—6打，其他食物攝取甚少。得脫屑性皮炎數年，後則變為剝脫性皮炎（Exfoliative Dermatitis）而入院求治。給以生素0.5mg. 作皮下注射，每兩日一次，前後六次，同時改良其飲食，皮疹即迅速消退。

胆素 (Choline) 胆素乃蛋黃素分子中之一成分，向知為一種作用微弱之擬副交感神經藥（Parasympathomimetic），見實用藥理學 100 面。能刺激腸之活動，正常亦見於腸組織中，故 Le Heux（1921）謂之蠕動內分泌素（Peristaltic Hormone），此說自難成立。據 Best 等之研究，此素對於動物營養頗為重要，特別在脂肪代謝中佔一重要地位。動物食物中缺乏此素時，則肝臟中有多量脂肪蓄積，終成肝硬化；同時並有急性出血性腎炎及胸腺退化。胆素能防治之。故營養文獻中，胆素常被稱為脂肪代謝因素（Lipotropic Factor）。但其對於人類營養之意義，迄未明瞭。對於肝硬化病例，不妨試用胆素，每日1—3gm.，口服，對於早期病例，有時能奏顯著療效。目前趨勢，肝硬化已被認為一種營養缺乏病，由於乙屬中一種或數種維

生素之缺乏所致，硫胺恐最重要，胆素與肌醇次之，但詳細情形現尚不甚確知。對於此種病例，除改良其膳食外，給以乙屬維生素製劑，如肝浸膏或釀母，常有良效。

肌醇 (Inositol) 係一切動植物組織中之正常成分。植物葉中其量最高。水果與穀類亦係良好之來源。動物之組織與組織液中均有之。鼠類缺乏此素時，發生脂肪肝，用肌醇能防治之，故亦脂肪代謝因素之一。此外，肌醇缺乏亦使小鼠脫毛並發生皮炎，大鼠則於眼周脫皮糜爛，而呈帶眼鏡狀 (Spectacled Eye Syndrome)。肌醇對於人類營養之重要性，尚待闡明。

第十節 丙種維生素(抗壞血病酸) Vitamin C (Ascorbic Acid)

異名 Cevitamic Acid, Hexuronic Acid.

來源 新鮮之水果及蔬菜，均富含丙種維生素。普通蔬菜之富於此素者當推綠莧菜，豌豆苗，芥菜葉，青菜，小白菜，菠菜，韭菜等。在綠葉菜蔬中，丙素之含量常與其綠葉素 (Chlorophyll) 之多少成正比；故愈是價貴之菜心淺色部分，其丙素含量愈低，而常被棄去之深青「菜邊」部分，含丙素反高。水果中以橘與橙之含量最富，吾國所產者，除天台密橘之含量較低外，大多與美國橙之含量和仍或較勝。番茄，紅薯與馬鈴薯之含量較低，但亦價廉之來源。青辣椒之圓厚大者（稱廣東辣椒或燈籠辣椒），味不甚辣而略帶甜，含丙素極富，味甚辣之小長薄一種，含量稍低。刺梨 (Rose hips) 乃一種野薔薇 (學名 *Rosa roxburgii*) 之果實，盛產於西南各省之山岡，田畔及道旁，抗戰期內經王成發等與孫宗彭等加以分析，發現其丙素含量極富，約達新鮮果實之 2.5% 左右，遠較其他任何已分析之食物為高。最近加拿大之 Tuba 等已用生物鑑定方法證實渠等用化學方法滴定之刺梨中素丙含量為 1.3—3.5% (Canad. J. Res. 23: 1, 1945)。按

此果在丹麥戰前早經利用為價廉之丙素來源，英國 Ovaltine 公司之 Wokes 氏於 1940 年間即報告其丙素含量而研究其利用方式，吾國如能設法利用，當為最廉價之丙素來源。蘇俄於戰前發現松針與未成熟胡桃為豐富之丙素來源後，即設廠大規模種植提取，供應全國需要。

第九表 食物中丙種維生素之含量

食 物	mg./gm.	食 物	mg./gm.
刺梨(黃)	24.35	羊 肝	0.41
青辣椒,大,圓	2.75	小 白 菜	0.40
柚 汁	1.23	菠 菜	0.34
綠 莧 菜	1.09	韭 菜	0.33
豌豆苗	1.04	猪 肝	0.29
芥 菜 葉	0.81	紅 薯	0.25
新會橙汁	0.58	番 茄	0.15
青 菜	0.51	天台蜜橘汁	0.13
美國金山橙汁	0.51	馬鈴薯(洋芋)	0.08
福州橘汁	0.47	牛乳(生)	0.03
油橙頭汁	0.46		

性狀 丙素係白色結晶性之有機酸，左旋者最為有效。易溶於水，醇及醋酮等。在水溶液中易氧化，鹼性媒質中尤速。加熱，微量銅或其他金屬，暴露空氣或日光中，均能加速其氧化而喪失其效力。植物中有含一種氧化丙素之酵素者，摘下後經相當時間，即可使其丙素含量完全損失，乾燥儲藏亦難保存食物中之丙素。丙素氧化後，變為脫水丙素 (Dehydroascorbic Acid)，後者可藉 Glutathione 或蛋白質之力而還原為丙素，但若脫水丙素進一步氧化，則不復能還原矣。

由上所述，可知烹煮極易使食物中之丙素損失。故欲充分利用食物中之丙素及其他維生素，在無傳染病菌或寄生蟲危險之範圍內，應儘量生吃新鮮水果包括番茄與紅薯。蔬菜之烹飪，應儘量用急炒法，

宜於醋溜者更佳，因酸性可以防制丙素之氧化。歐洲煮菜時加水甚多，有時加鹼，煮長時間後撈菜而棄湯，所得者僅菜渣，所有丙素及其他水溶性維生素與礦質損失殆盡，此法最不合於營養原則，故英國方面現已漸多採用吾國之急炒法。

鑑定 丙素能還原 Indophenol 色素 (2,6-dichlorophenolindophenol)，使之脫色，故其鑑定即係利用此色素為示標劑而滴定之，殊稱便利。血漿，白血球及尿等之丙素含量，亦均可利用此法測定之。

作用 細胞間質 (Intercellular Substance) 乃細胞間連繫及組織形成上必要之物質，相當於建築時之水泥。丙素之作用即在使組織產生並保持此種細胞間質。丙素缺乏，則此質亦漸告缺乏，遂致組織脆弱，失其抵抗外力之機能，一般組織均蒙其影響，尤以纖維組織，軟骨，骨及毛細管壁為尤甚。因此，略受微傷，即發生出血，骨膜分裂，骨折及齲齒等。壞血病 (Scurvy) 為丙素缺乏之典型病，此病在平時殊不多見，但潛伏性之病例則甚多，其診斷有賴於毛細管抵抗力試驗法 (Landis Capillary Resistance Test)，及血液，血球及尿中丙素之滴定等。

缺乏特徵 (1) 齒齦紅腫，受壓時有壓痛及出血：常見於急性或亞急性之中等度缺乏。

(2) 齒齦肥厚而變堅，齒基部露出一部分：見於慢性缺乏。

(3) 齒齦收縮，齦與齒間有膿袋形成，續發性傳染及齒槽膿溢 (Pyrroha alveolaris)：見於慢性缺乏。

(4) 齒根鬆動脫落。

(5) 毛細管抵抗力減低，皮膚有瘀點性出血 (Petechial hemorrhage)，尤於採用止血帶試法 (Tourniquet Test) 後為然：見於較重之急性及亞急性缺乏。於更重之急性與亞急性病例，則有易作青紫挫傷，自發皮下出血，原發性關節內出血及創傷之癒合遲緩等。

吸收分佈及排泄 丙素在腸內吸收迅速而完全，但於腹瀉病例，

其吸收或受妨礙，又於胃酸缺乏者其腸中破壞量可大見增加。

大量吸收後則其血中丙素濃度亦見增加，至血中濃度達 1—1.2 mg./100cc.時（稱腎閥），則其尿中排泄量突大增加，此時組織內丙素達其飽和程度（Saturation）。組織既達飽和程度後，再給大量丙素，亦不能使其血中濃度大見增高，而大部迅速排泄於尿中。未達飽和前，吸收之丙素不斷為組織所攝取，血中濃度在腎閥水準下逐漸上昇，尿中排泄甚少。普通測定人類丙素營養情形之所謂『飽和試法』（Saturation Test），亦據此理而設計。

人類需要量 欲維持吾人之最佳健康狀態，丙素之最低每日需要量究屬多少，仍為爭執之點。因研究方法之不同，各人建議之每日量自10mg.乃至100mg.採用飽和試法者主張每日應取丙素75—100mg.但最近之研究，對於此法之是否合理頗為懷疑。Craidon 等（New Eng. J. Me. 223 : 533, 1940）之實驗性壞血病研究，證明丙素飽和乃維持健康所必要之一點，實無實驗根據。不僅尿中丙素之水準，甚至血漿中丙素之水準，對於丙素缺乏症之診斷上，或測定人類之丙素需要上，並無多大意義，蓋據 Heinemann 等（1941）及 Butler 等（1941）之報告，良好健康幾可與血漿中之任何丙素水準同時並存。

全血或白血球與血小板部分之丙素水準測定，較血漿或尿之測定更有意義。而丙素水準之穩定，並非其數字之大小，乃表示其正性平衡，血中丙素之逐漸降低乃表示體內此素之逐漸消竭。普通以為血漿中丙素水準應維持於 0.6—0.7mg./100cc. 以上，為健康所必要，此點實無臨床上根據。據 Pijoan & Lozner（New Eng. J. Med. 231 : 14, 1944）之報告，作者中之一人在每日 18—25mg.丙素之供給下經 21月，雖血漿中丙素水準降低甚劇，上下於每 100cc. 0.0至 0.2mg.之間，尿中毫無丙素排泄，健康上毫無不良影響，且其背部之實驗性創傷亦癒合如常。同時白血球血小板部分之丙素水準甚為穩定。但若再減低其丙素攝取量時，則其水準繼續下降。故作者等主張 20mg.為丙素之最低每日需要量。對此有相同主張者有 Najjar 等（1944），

Stamm 等 (1944) 及 Farmer (1944) 等之報告。

於多種傳染性疾病，特別於結核病病例，丙素之需要量大為增加，可較正常增加一倍以上。其他情形如甲狀腺機能過盛症，腫瘤，消化性潰瘍，妊娠及授乳等，亦均增加丙素之需要量。

至於丙素之供給量自應較其最低需要量為高，以保證寬大之安全帶 (Safety Margin)，詳見本章第二表。

用途及劑量 丙素之特殊用途為壞血病之防治。其每日預防劑量，在人工哺乳之嬰兒為 20—40mg.，成人為 70—75mg.，妊娠期 100mg.，授乳期 150mg. 食物中如能加以適當調整使供給足量，自毋需採用純粹丙素。人乳中丙素量較牛乳高三四倍，且無損失，故天然哺乳兒毋需另給丙素。慢性傳染病，特別是結核病以及長期熱症，每日可給丙素 100—150mg. 對於壞血病病例，每日應給丙素 200—500mg.，至體內飽和為度。

丙素之口服與注射同樣有效。注射以靜脈內或肌內為佳，皮下注射有刺激性，但用其鈉鹽則亦可作皮下注射。

丙素製劑有 25，50 及 100mg. 之片劑，每 cc. 50mg. 游離丙素之注射劑，每 cc. 50mg. 丙素鈉 (Sodium Ascorbate) 之注射劑，注射劑每安瓿普通含 2cc.，合計 100mg.

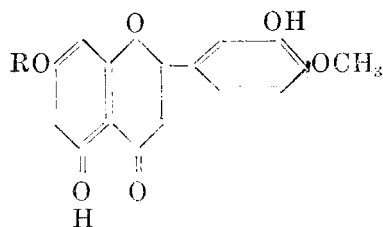
第十一節 已種維生素 (Vitamin P)

已種維生素乃匈牙利生物化學家 Szent-Gyorgi 等 (1936) 所發現，其主要之生理功能，係節制毛細管壁之滲透性 (Permeability)，又稱滲透性因素，而 P 字亦由此而來。又因最初係自檸檬捉得此物，故又稱之曰檸檬素 (Citrin)。但不久即發現此結晶性黃鹼 (Flavone) 衍化物，實非單一之純粹化合物，經化學方法與分光法之研究，證明此素至少含有兩種黃鹼酮苷 (Flavonone glycoside)，即橘苷 (Hesperidin) 與聖草苷 (Eriodictin)。橘苷與聖草苷在水中均難

溶解，亦不易提純。橘苷結晶之熔點，各家報告者相差甚大，最低者為 20.5°C ，最高者為 $261-2^{\circ}\text{C}$ ，可見其多數樣品之純度均有問題。聖草苷之性狀文獻中報告甚少，當因其提純更為困難。粗製橘苷呈已種維生素作用，但其純品則無之。聖草苷之純品，文獻中亦無稱其有用之報告。Thienes 等 (J. Pharmacol. 80 : 1, 1944) 建議一新法以生物鑑定已種維生素製劑，並報告純粹橘苷不僅無效，甚或具有相反作用。Scarborough 氏 (Biochem. J. 39 : 271, 1945) 採用二種生物鑑定方法，一於人類，一於動物，均證明橘苷『純品』之效力甚低，約為已種維生素標準品 (W.S.P. 1) 之十分之一。然此橘苷之熔點為 $255-256^{\circ}\text{C}$ ，故其純度尚有問題。最近 Griffith 等 (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 55 : 228, 1944) 發表芸香苷 (Rutin) 對於臨床病例能顯著增加其毛細管之抵抗性 (Capillary Resistance)，能保護高血壓病人使不易出血。芸香苷之此種已種維生素作用業經各方面證實，如 Shanno (A.J. Med. Sci. 211 : 539, 1946)，Kushlan (Gastroenterology 7 : 199, 1946) 等。芸香苷亦係一種黃鹼苷，其化學構造與橘苷及聖草苷甚為相似，黃色結晶，極易提純，可認為第一種純品之呈已種維生素作用者，過去種種已種維生素製劑中之有效成分或即此素。同時羅馬尼亞方面，Lavollay 等 (C.R.S. Biol. 139 : 220, 1945) 在甘栗 (Sweet Chestnut) 中提得一種配糖體稱栗苷 Esculoside (其糖根為 Esculetol)，亦具顯著之已種維生素作用。然此素構造較為簡單，並非黃鹼屬衍化物，乃 Coumarin 之雙羥基衍化物。作者主張此類化合物應稱已₂種維生素，而黃鹼屬化合物如芸香苷等則稱已₁種維生素，以資區別。

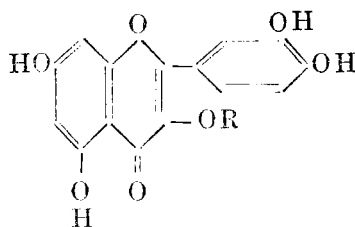
來源 在自然界中，已種維生素常與丙種維生素同時存在於食物中，故丙種維生素缺乏之病例亦常有已種維生素不足之傾向。水菓與蔬菜同為已種與丙種維生素之重要來源。一般而論，水菓較蔬菜含量更富。已種維生素之分佈，似與植物之綠黃紅等色無關。在橙橘類中，果皮中之含量均較果肉中者為高，最多者高達三倍。浙大羅登義氏

對於吾國食物中之已種維生素含量分析最爲完善，茲摘錄於第十表（軍醫學校營養研究所營養簡刊第廿三號——已種維生素，1944年出版，國外文獻至1939年止。）



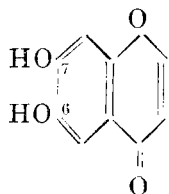
Hesperidin (橘苷)

(R = Rhamno-glucoside
Aglycone = Hesperetin)



Rutin, Rutoside (芸香苷)

(R = Rutinoside
Aglycone = Quercetin)



Esculetin (栗酚)

(栗苷, Esculoside)

芸香苷天然存在於芸香葉，番茄幹枝，菸葉，白繡球，黃堇 (Yellow Pansy)，接骨木 (Elderberry) 之葉等，而蕎麥 (Buck wheat) 之綠葉與花中含之尤多。自臨床報告證明其對高血壓症病人有減少其血管破裂之危險後，美國農業部方面協助數大藥廠準備大量生產，去年一年需要據估計約在一萬磅左右，將來每年需要可達 1,300,000 磅之多。

作用 已種維生素之特效作用在保持毛細管之正常抵抗力，已素缺乏時則毛細管抵抗力 (Capillary Resistance) 減弱，或毛細管脆

性 (Capillary Fragility) 增加。毛細管之此種變態，向認係丙種維生素缺乏之結果，但今則學者漸多承認其與已素有關。蓋毛細管脆性試驗 (Capillary Fragility Test) 之結果，往往與丙素缺乏之化學試法 (飽和試驗及血中丙素水準之測定等) 所得結果不相符合，此其一也；且毛細管脆性顯著增加之病例，不問其同時有無壞血病，丙素治療往往不使其脆性減低而恢復正常，若用已素則常有效，數星期內即可恢復正常。

第十表 食物中已種維生素之含量

食 物	mg./gm.	食 物	mg./gm.
棗	33.58	紫 茄 子	7.33
刺 梨	20.09	豇 豆	6.28
黃 李	8.47	扁 豆	2.04
白 菊 菊	6.02	沸 林 (啤)	1.49
杏	5.16	燈 籠 科 科 (川)	0.81
橙 皮	1.85	包 心 菜	0.60
楊 梅	1.56	綠 豆 芽	0.51
柚 肉	0.80	番 茄 (紫 紅)	0.50
橘 皮	0.65	油 菜	0.29
柚 皮	0.53	空 心 菜	0.27
橙 肉	0.43	菠 菜	0.10

動物之毛細管脆性試驗方法有多種，如 Bacharach 等之豚鼠正壓試法及 Thienes 等之小鼠肺出血試法，詳見 Thienes 等之文 (J. Pharmacol. 80 : 1, 1944)。

人類之毛細管脆性試驗，乃已種維生素之臨床應用時所必需之試驗，否則盲目試用，無從估定其療效。方法亦有多種，如 Scarborough 氏之負壓法 (Edinb. M. J. 48 : 555, 1941) 及 Gotblin 氏正壓法 (Am. Heart J. 28 : 758, 1944)。

Parrot 與 Lavollay 兩氏 (C.R. Acad. Sci. 218 : 211, 1944)

近創一種學說，以說明已種維生素之作用機構。氏等於動物實驗發現已素能減少腎上腺素（副腎綫 Adrenaline）在體內之破壞，同時並發現腎上腺素對人對動物均有增加毛細管抵抗力之效能——此作用與其血壓作用等不同，須於注射後10—30分鐘後發生，維持數小時之久。因此氏等認為已素作用乃在阻制體內腎上腺素之破壞，使得充分發揮其對於毛細管之作用。

用途 人類對於已種維生素之營養需要，尙未確定，其臨床用途亦在實驗中。早期學者報告之臨床試用成績，由於病例之過少，所用材料多係粗製品，其價值極難估定，故未受人重視。近年由於純品芸香苷之應用於較多病例，而結果相當顯著，故學者漸注意之。

Griffith 等 (P.S.E.B.M. 55: 228, 1944) 最初試用芸香苷等於高血壓病人14例，均是毛細管脆性增加。其中11例經繼續觀察12—16月，此11例中有8例之毛細管脆性恢復正常。2例於毛細管脆性恢復正常後停止應用芸香苷，其脆性於六週內再行增加，於是再行用藥，又告恢復。Shanno (A.J. Med. Sci. 211: 539, 1946) 試用芸香苷於高血壓症24例，均有減低其毛細管脆性之療效。高血壓病人之兼有毛細管脆性增加者自易發生腦出血等症，故芸香苷等已種維生素製劑之應用，或能減少此種併發症之發生率，現正在積極研究中。

Kushlan 氏(1946)最近報告一例遺傳出血性毛細管擴張症(Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia)，又稱 Rendu-Osler-Weber 氏病，屢有出血發作，最後發生嚴重之胃出血，一切治法無效，乃試用芸香苷，竟於24小時即見減輕，終告得救。其他疾病之曾用已種維生素者有血管性紫癍（有效），血小板減少性紫癍（無效），Schönlein-Henoch 氏紫癍（有效），多種傳染病（多無效），急性出血性腎炎（有時有效），原因不明性肺出血（有時有效）等。

芸香苷之一次劑量為 20—40mg.，每日可口服二至三次，連用數月，未見任何中毒現象。粗製橘苷每次可服 200—400 mg.，一日二三次。

第十二節 甲種維生素(Vitamin A)

來源 甲種維生素(簡稱甲素)，天然存在於種種動物性食物中，肝臟中含之甚富，蛋黃，奶油及牛乳中亦含之。魚肝油中甲素之含量最高，鱈魚肝油(Cod Liver Oil)每cc.可含甲素600—3,000國際單位(I.U.)，而比目魚肝油(Halibut Liver Oil)中之甲素含量更高，每Gm.中可含44,800 I.U.以上。

植物中則並不含之。但胡蘿蔔及多數綠色植物中，均含胡蘿蔔素屬(Caroteinoids)之色素，其中四種之化學構造與甲素近似，且入動物體後能變成甲素，故稱甲種維生素元或甲素元(Provitamin A)。此四種甲素元為 α -Carotene, β -Carotene, γ -Carotene及Cryptoxanthin。其中 β -Carotene每分子能產生兩分子之甲素，其純品採作甲素之國際標準。植物性食物中，以苜蓿(Alfalfa)，胡蘿蔔，萵菜等含有甲素元最富，乃國人甲素之最重要來源(第十一表)。

第十一表 食物中甲種維生素或胡蘿蔔素含量

植物性食物	胡蘿蔔素 gamma./100gm.	動物性食物	甲種維生素 I.U./100gm.
苜 蓿	4000—40000	牛 肝	12700—41800
胡 蘿 蔔	2000—13200	猪 肝	12600—29700
萵 菜	2520—11100	雞 蛋 黃	8800
紅 薯	2550—8300	蟹 油	1280
蘿 蔔 葉	24000(乾量)	鮑 魚 髓	1020
洋 葱	6000	骨 髓	800
芥 菜 葉	3000	鱈	600—7839
菠 菜	2630	蠔(牡蠣)	420
黑 豆	970	水 牛 奶	140—180
白 菜	30—90	牛 奶	133—220

性狀 甲素為無色之結晶體，乃一含五個複鏈之醇，其化學分子

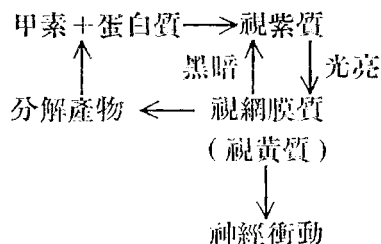
式爲 $C_{30}H_{48}OH$ 。Karrer 氏所定之甲素化學構造式，已爲學者所公認。據稱天然甲素有兩種： A_1 與 A_2 。鹹水魚中主含 A_1 而淡水魚則主含 A_2 。但陸地動物之肝中所含者亦係 A_1 。第一節中所舉之甲素化學構造係指 A_1 。在純粹之狀態下，甲素易於氧化，亦易於加氫，但在食物中，則頗稱穩定。胡蘿蔔素則爲黃色之結晶。甲素與胡蘿蔔素均易溶於脂肪中。遇三氯化錳，甲素呈深藍色，而胡蘿蔔素則呈帶綠藍色，其光線吸收帶亦有不同。此項性質，現已被利用於食物中甲素含量之鑑定矣。

生物鑑定 甲素及胡蘿蔔素，均可用幼白鼠之發育率鑑定之。法以 30gm. 左右之幼白鼠若干頭，喂以缺乏甲素或胡蘿蔔素之食物，待其體重停止增加後，乃分成數組：兩組之食物中，加入不同劑量之國際標準品；另外兩組或三組之食物中，則加入不同劑量之檢驗品，而比較其體重增加率。純粹之 Beta-Carotene 已由國際衛生組選爲國際標準，所謂國際單位，即相當於此物之 0.6 γ 生物價值也。

作用 甲素除與幼動物之發育有關外，至少有下列二種重要生理作用：

(1) 調節上皮組織之增殖並保持其正常狀態。人體或動物缺乏甲素時，則上皮組織之角質化傾向，大爲增加。此稱角質化變性增殖 (Keratinizing Metaplasia)。本來具有角質層之上皮組織如皮膚，則因過度角質化，而角質層增厚；且因汗腺，皮脂腺，及毛囊之角質化，而皮膚乾燥，撫之如鱷魚皮。至於原無角質層之粘膜上皮，則亦發生角質化現象，極易脫落。如在尿道，則此脫落之上皮細胞，出現於小便中。在眼內，則淚腺細胞之角化而停止分泌淚液，發生乾眼症 (Xerophthalmia)；又因角膜增厚，不復能承受前房水之滋養，逐漸壞死，而發生角膜軟化症 (Keratomalacia)。他如消化道及呼吸道之上皮，亦有類似之變化。影響所及，使粘膜上皮抵抗病菌之能力，大爲降低，遂易發生種種傳染，尤以上呼吸道爲然，故曾有抗傳染性維生素 (Anti-infective Vitamin) 之稱。

(2) 甲素亦參與視紫質 (Visual Purple) 之新陳代謝，而與眼之對暗適應 (Dark Adadtation) 有關。此種關係，可圖解如下：



按視網膜上有細胞兩種：柱細胞 (Rods) 含視紫質 (Visual Purple or Rhodopsin)，為感光之用；圓錐細胞 (Cones) 含視青紫質 (Visual Violet or Iodopsin)，為辨色之用。視紫質由蛋白質與甲素綜合而成。遇光則視紫質變成視網膜質 (Retenene) 或視黃質 (Visual Yellow) 而引起神經衝動。此視黃質之一部分再行分解為蛋白質與甲素。在黑暗中，未分解之視黃質能仍變成視紫質。而其分解產物——蛋白質與甲素則在適當溫度時亦能綜合為視紫質。在此新陳代謝連環中，甲素有相當消耗，須及時補充，以維持其運行。查視紫質乃微弱光線中視察適應上所不可或缺之物。缺乏甲素時，則視紫質之新生作用停止，而發生夜盲症 (Hemeralopia or Nyctalopia)，此症為甲素缺乏症之早期現象之一，故應特別注意。

此外於動物實驗中，曾發現甲素缺乏時，可誘致尿石症 (Uroliths) 及中樞神經系統之神經壞變。但在人體有無同樣作用，則迄無明證。

又甲素缺乏時，易致流產或不孕，故此素似有健全生殖系統之功能。

甲素缺乏症特徵

(1) 結膜乾燥症——結膜肥厚，失去透明性，因此球結膜之血管僅見其淺表者，同時並呈多少黃色素沉著，偶亦有泡沫樣小斑，稱畢妥德氏斑 (Bitot's Spots)。

(2) 毛脂囊之丘疹——皮面初呈鷄皮狀，其後則呈毛囊角化症 (Keratosis Pilaris)。股臂之伸側與小腿曲側面最著。

(3) 皮膚乾燥症或缺脂症——乾燥，脫屑，皺縮，於病變最著之病例，與鱗魚皮相似。於初期此與毛囊角化症有關，但毛囊角化症消退後，乾燥症並不隨以俱退，却仍擴大，體毛漸裂而脫落。此症可侵及全體皮膚，但四肢特別小腿之皮膚受病最烈。

(4) 濾胞性結炎——濾胞肥厚，下臉尤著。

(5) 夜盲症——僅於後期重症缺乏病例始變顯著。

(6) 角膜軟化症——初期肥厚，隨以潰瘍壞死，於最重症之最晚期始見之。

吸收命運與排泄 胃腸機能正常時，甲素與胡蘿蔔素之吸收甚易。其吸收與腸內之脂肪吸收相關。缺乏胆汁時，其吸收即起障礙。食物中缺乏脂肪亦能妨礙其吸收。食前服用大量液體石蠟能減少胡蘿蔔素之吸收。

吸收後甲素入肝而貯藏，胡蘿蔔素之變成甲素亦在肝中舉行。肝組織有廣泛病變時，則此化學變化發生障礙，而胡蘿蔔素遂不易變成甲素。且其貯藏量亦減少。故對此種病例如肝硬變 (Cirrhosis of Liver)，須經常採用甲素製劑以維持其需要。

體內之過剩甲素，幾全部集中貯藏於肝內，此貯量恆足供數月之需要。故甲素缺乏症之發生，恆需經年累月，以待肝內貯量之告罄。

即用大量，尿中亦無甲素之排泄。故甲素之損失幾全由於破壞。但於授乳婦，則一部份甲素分泌於乳汁中而逸失。

用途與劑量 甲素之每日需要量，在成人為 5,000 I.U. 在兒童為 1500—6000 I.U. 孕婦及授乳婦至少為 6000—8000 I.U. 詳見第二表。對於甲素缺乏之病例，除需改良飲食，使多食富含甲素之食物外，可每日給以甲素製劑二次，每次 25,000 I.U. (即鱈魚肝油 10—30cc. 或比目魚油 10—20 滴) 連用二月左右。病人之有腸病或其他疾病，致使腸內吸收脂肪發生困難者，則宜用比目魚肝油或魚肝油濃縮劑，後者劑量

與比目魚肝油同。必要時可用胡蘿蔔素之植物油溶液作肌內注射。

在第二次世界大戰中，英美航空人員之體格檢查，常發現視覺不甚靈敏之缺陷。此類病例，如每日服用 25,000 I.U. 之甲素，輒有神速之進步。

Dunlap 等發佈驚人之消息 (Science 95 : 554 ; 96 : 251 , 1942) ，謂大劑量之甲素，每日 25,000—50,000 I.U. 能於 3—8 星期內糾正色盲 (Color-blindness) 病例之 80% 。對於此點，權威方面頗表懷疑，亟待證實。

又近據 Raad 氏 (1944) 之實驗，局部施用甲素及丁素油膏合劑，可於短期內使糜爛性淋巴腺結核痊愈云。據英國 Leitner 氏 (1946) 之報告，毛髮紅糠疹 (Pityriasis rubra pilaris) 經甲種維生素 (每日劑量可至 250,000 單位) 長期治療後，亦可見效。

最有興趣者，為以甲素治療高血壓症之報告，謂日服 180,000—200,000 I.U. (其後遞減至 9000—10,000 I.U.) 可使血壓降低 30—40 mm. 之汞柱壓云。此事尚待證實。

製劑 商業上甲素製劑有兩種，即魚肝油與胡蘿蔔素溶液是也。

魚肝油 (Oleum Morrhuæ, Cod Liver oil) 乃自鱈魚所得之肝油，按 U.S.P. 規定，每公分至少應含甲素 850 單位，B.P. 則規定每公分至少應含 600 單位。除甲素外，並含丁素 (每公分至少應含 85 單位)。魚肝油之唯一優點係其價值低廉，最適於普通應用。但其魚腥氣味，常不受歡迎；且因維生素含量較低，故劑量較大，不便製成膠囊劑。劑量：5—15cc.

魚肝油乳劑 (Emulsio olei Morrhuæ) 乃加糖漿與香料之乳劑，味較佳。其中魚肝油成分自 30 至 50%。Ch.P. 與 U.S.P. 中法定製劑含魚肝油 50%。另有麥精魚肝油 (Malted Cod Liver oil) 含魚肝油 25—30%。

魚肝油濃縮劑 (Cod Liver oil Concentrate) 乃將魚肝油中可以皂化之油脂部分除去後所得之殘餘物，其中甲素丁素之濃度，均增

加六十倍左右。按 NNR 規定，每公分濃縮劑中甲素量不得少於 50,000 單位，不得多於 65,000 單位；丁素量不得少於 5,000 單位，不得多於 6,500 單位。兒童之預防劑量，每日 6—12 滴。另有膠囊劑，每日 1—2 顆；片劑，每日 2—6 片。

除鱈魚（鱈）外，其他魚類之肝中，亦多含大量之甲素與丁素者。比目魚肝油（Halibut Liver Oil），每公分中甲素含量在 60,000 單位以上，丁素在 600 單位以上，嬰兒之每日劑量為 6—10 滴。淡水鱈魚肝油（Burbot Liver Oil），每公分中甲素含量在 4,480 單位以上，丁素含量在 640 單位以上，嬰兒之每日劑量為 1cc. 即 40 滴。Percomorph 魚肝油之甲素含量最高，商品係用普通魚油對攪者，每公分含有甲素 60,000 單位以上，丁素 8,500 單位以上。嬰兒預防劑量每日 10 滴，治療劑量 20 滴。鯊魚肝油（Shark Liver Oil），每公分含甲素應在 16,500 單位以上，丁素在 40 單位以上。此油所含丁素甚少，故主要用於甲素缺乏症之治療。

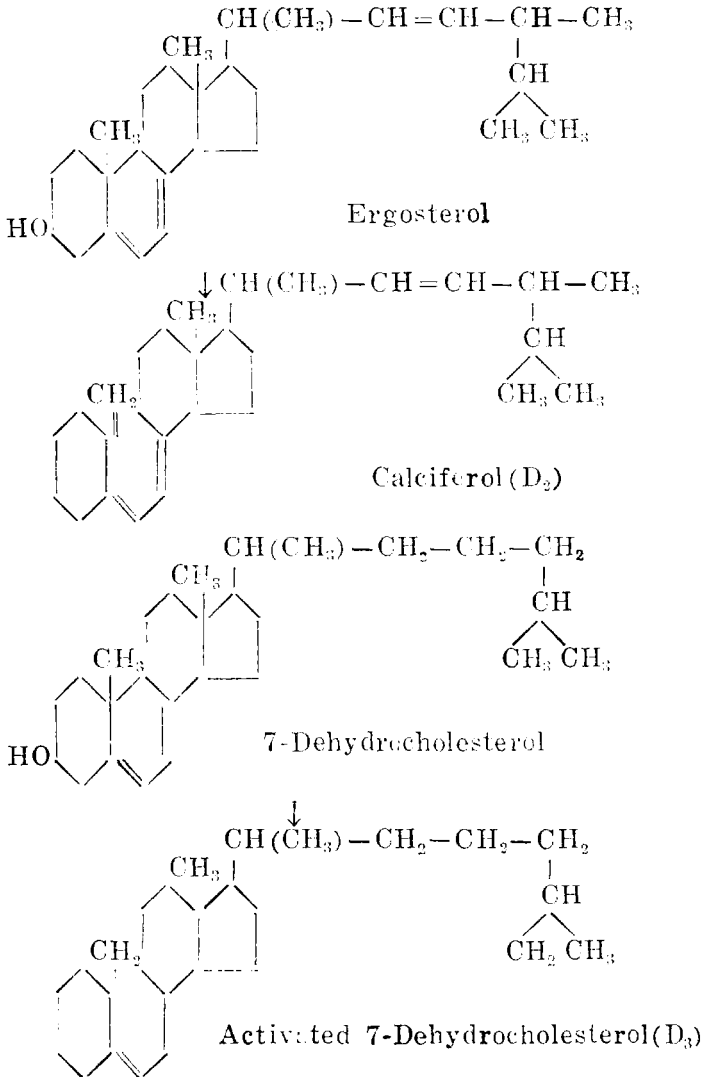
胡蘿蔔素油劑（Carotene in Oil）。胡蘿蔔素極易溶於液體石蠟（Liquid Paraffin），而液體石蠟則不能被腸吸收。故服用此劑時，不可同時服用液體石蠟。此劑普通為胡蘿蔔素之棉花子油溶液，每公分含 7,500 單位。

第十三節 丁種維生素 (Vitamin D)

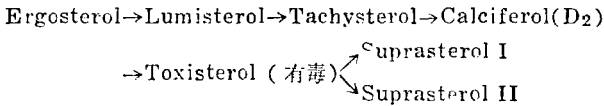
丁種維生素，又稱抗佝僂病維生素（Anti-rachitic Vitamin），乃防治佝僂病之特效藥物。據目前所知，至少有十種，其中最重要者有二：D₂ 與 D₃。此種維生素均由其無效之前驅物（Precursor），經化學方法或物理方法特別是經紫外線照射而成有效之抗佝僂病性物質。此種前驅物均係膽固醇（Cholesterol）之衍化物。麥角固醇（Ergosterol）經照射後則得 D₂，又稱 Calciferol；7-Dehydrocholesterol 經照射後則得 D₃，即天然存在於魚肝油中之丁種維生素（見第

八圖)

第八圖 三種維生素經照射合成



實際上，此種光線合成作用極為複雜，照射後須經過一串之化學變化，丁種維生素僅其一串產物中之一種而已。照射之過與不及，均不能使之產生丁種維生素。茲將 Ergosterol 經照射後之化學變化列後，以示其大概：



日光賦有抗佝僂病之作用，早在1890年已由 Palm 氏指出。1919年德國人民戰後營養不良，佝僂病流行，Huldshinsky 氏以人工太陽燈照射裸體患者，收效甚佳，於是始引起世人對於日光之重視。Hess 與 Steenbock 二氏曾於1924年，研究日光照射食物能增加其抗佝僂病作用，例如照過之棉子油與亞麻仁油均有佝僂病之效能。現知多種植物油均含植物固醇 (Phytosterols)，經日光中紫外線之作用後，一部分變為丁種維生素。吾人皮膚內含 Dehydrocholesterol，經日光照射後亦能變成丁種維生素 (即 D₃)。按紫外線中具有此種綜合作用者，其波長在 2,300 與 3,050 單位之間，而此種波長之射線缺少穿透力，故欲獲得其綜合丁種維生素之功效，必須裸體受射。

D₂ 與 D₃ 之作用完全相同，故統稱丁種維生素。至於 D₁ 係 Wind aus 等 (1931) 最初自 Ergosterol 照射產物中所提出之結晶物，後知係丁素與 Lumisterol 之結合物，並非丁素本身，今已成爲歷史陳跡。

來源 丁₂素前驅物 Ergosterol，釀母中含之甚富，多種植物油及穀類亦含之。動物脂肪及乳卵中則富含丁₃素前驅物 Dehydrocholesterol，人體皮膚內亦含之。此種丁素之潛性來源，經日光或人工紫外線之適度照射後，均可變為丁素。天然丁種維生素幾完全存在於動物性食物中。最重要者爲富含脂肪之魚類，如鱈魚，比目魚，鯡魚，鮭魚及沙丁魚等。鰻鱺中亦富含此素。鱈魚肝油 1gm. 中含 100 I.U. 左右，比目魚肝油含 500 I.U. 牛乳與奶油爲丁素之良好來源，丁素幾全在

奶油中。夏季乳牛在草原生活，普晒日光，故其奶油中丁素最富，每100gm.可含150I.U.之多；冬季無戶外食物，主用乾草，與日光接觸甚少，且日光力量亦弱，故奶油中丁素含量大減，僅約40I.U.左右。但用紫外線照射乳牛或其產品，均可大增其丁素含量。此種牛乳稱加強牛乳（Fortified Milk）。間接照射（乳牛）之牛乳，每公升可含丁素40I.U.左右；直接照射牛乳之丁素含量，約在130I.U.左右。此外，豬肝，牛肝及蛋黃之丁素含量，每100gm.約在45I.U.左右。

性狀 D_2 與 D_3 兩種丁素，均係無色結晶，不溶於水而溶於脂肪油類及多數有機溶劑中。性頗穩定，能耐熱，可久貯不壞。

作用 丁素為鈣磷新陳代謝中必需之物。此物能促進腸內鈣磷之吸收，而使其於體內保持某種平衡。成人之鈣磷需要量不大，即在丁素缺乏時，多仍能勉強維持其鈣磷平衡。但在兒童，孕婦及授乳婦，則鈣磷需要量頗高，一旦丁素缺乏，即攝取大量鈣磷，腸內吸收極少，而呈鈣磷缺乏病症：於兒童則發佝僂病（Rickets），於孕婦及授乳婦則發骨質軟化症（Osteomalacia）。

佝僂病之特徵 乃骨骼之畸形。弓形腿，鷄胸及牙齒之缺點，多係從前所患佝僂病之遺留畸形，多不能由丁素治療糾正之。腕，肘，膝，踝及骨軟骨接合部之膨大及前額之凸出，多見於嬰兒期佝僂病，後期則罕見之，對於此種畸形，治療有效。

毒性現象 若每日攝取丁素之量超過其治療量之二三百倍，則呈中毒現象：初為消化障礙，食慾減退，吐瀉，體重減輕，排尿頻數等，重者可致死亡。蓋大量之丁素，可使血中鈣量增加過度，因此引起各器官之鈣化作用，尤以腎，肺，心，大動脈及氣管最易有之。但早期文獻中所述之丁素中毒病例，所用丁素製劑之量僅較普通略多，實因採用照射不當之人工丁素製劑（如德國之 Vigantol）所致，此種製劑，當時含有一種毒性雜質稱 Toxisterol。今則良好之丁素製劑，均無此種毒質，即用治療量之一二十倍，亦無中毒危險。

吸收命運及排泄 注射或口服均能吸收。如在適當脂肪性基質內

，即於皮面亦能穿透皮層而吸收。腸內吸收最佳，但須有胆汁之助。濃縮製劑單獨服下，有四分之一不吸收而排出，如混入食物內（如嬰兒所用之乳液）或用稀釋製劑（如魚肝油），則其糞便中損失較少。吸收後大部儲蓄於肝內，其量高者，足供身體需要至數月之久。丁素排泄於乳內，此外不知尚有其他排泄途徑。

生物鑑定 過去均用白鼠為試驗動物，而以骨內之石灰性變為比較標準。法以幼鼠約20頭，飼以丁素缺乏性食物，經三四星期後，分為二組，一組給以國際標準品，一組給以試品，經10--14日後，乃用X光檢查其骨內石灰化程度而比較之。近年則多採用鷄為實驗動物，而以脛骨之石灰性變為比較標準。Calciferol (D_2) 0.025gamma 之抗佝僂病效價，稱為一國際單位 (I.U.)。

用途 丁素主用於佝僂病與骨質軟化病之防治。成人如常有機會接觸日光，則需要額外丁素量甚少，不成問題。但妊婦與授乳婦則每日應給予丁素 400—800I.U.，以應額外需要（乳汁分泌與胎兒骨骼生長）。嬰兒一週歲以內，每日可予丁素 400—800I.U.，一歲以上則每日 400 I.U.已足。乳汁中丁素含量常低，故於嬰兒出生二星期內，即宜開始服用鱈魚肝油或其他丁素製劑如比目魚肝油等，以資預防。劑量逐漸增加，最初每日 200I.U.，至二月後可增至 400—800I.U.。不足月嬰兒最易得佝僂病，故丁素之治療應於生後即開始，採用濃縮製劑，初用每日數滴混於乳汁內，以後可逐漸增至每日 1,200I.U. 之多。

佝僂病之治療須用較大劑量，普通每日一至二萬單位。偶有頑固病例有時須用每日劑量高達一百萬單位之多。此種病例幸不多見，一旦遇到，應詳細檢查，與腎性佝僂病 (Renal Rickets)，內生性佝僂病 (Endogenous Rickets) 等相區別。

骨質軟化病之治療與佝僂病同。

富含甲丁兩種維生素之魚肝油，向用於結核性疾病，但迄未證明其特效作用。最近 Charpy 氏 (1943) 報告，大劑量之丁素內服或肌肉注射，對於皮膚結核——狼瘡 (Lupus vulgaris) 有特效作用。此

種結果業英國方面之 Dowling (Lancet 1: 590, 1946) 及 Maerae 氏 (Lancet 1: 135, 1947) 等加以證實。口服劑量每日 150,000 單位 (油劑或乳劑)，或每星期肌內注射 600,000 單位二次。

丁素亦可用於老人之骨折，以促進其癒合機能。

此外，胃腸道種種疾病之能妨礙丁素吸收者，如腹瀉，脂肪性下痢，胆道梗塞等，可額外加給丁素製劑以預防其缺乏。

至於關節炎，牛皮癬 (Psoriasis)，乾草熱及結核病等，亦多採用丁素製劑。此種用途多無學理根據，其療效亦不確實。

製劑 丁素製劑主要可分三種：(1) 魚肝油兼含丁素與甲素，見甲素項下；(2) 照射之麥角固醇 (Irradiated Ergosterol) 製劑，在美國稱 Viosterol，在英國稱 Calciferol，其中僅含丁素；(3) 加照射麥角固醇之魚肝油以增加其丁素含量。

Viosterol in oil, U.S.P. 係第二類照射之麥角固醇，又稱人造丁素油 (Synthetic Oleovitamin D)，每公分至少應含 D_2 10,000 I.U. (or U.S.P. Unit)。嬰兒每日五滴，不足月嬰兒每日 15 滴；治療劑量，每日 15—20 滴，重症可用至 20 滴以上。商品附有標準滴管，每 5 滴約等於 0.1cc。

Solution of Calciferol, B.P., 每公分中含 D_2 3000 I.U.

Drisdol 係 D_2 之 Propylene Glycol 溶液，故能混溶於水及牛乳中，每公分含 D_2 10,000 I.U.。

加入人造丁素之鱈魚肝油 (Cod Liver Oil with Viosterol)，每公分至少含甲素 850 單位，丁素 360 單位 (普通魚肝油僅含 85 單位)。嬰孩與兒童之每日劑量，2.5—3.3cc.；成人及重症病例每日可用 7cc. 或以上。

加入人造丁素之比目魚肝油 (Halibut Liver Oil with Viosterol)，每公分至少含丁素 10,000 單位 (普通比目魚肝油僅含丁素 600 單位)，甲素 60,000 單位。嬰兒劑量每日 5—10 滴；不足月嬰兒，15 滴；兒童，15—20 滴；妊婦與授乳婦，20 滴。

DIHYDROTACHYSTEROL (A.T.10) 麥角固醇被照射時產生種種物質，已如前述。其中一種稱 Tachysterol 之物質，經還原後成 Dihydrotachysterol，又稱 A.T.10，呈副甲狀腺內分泌樣之作用，故常用於副甲狀腺機能減退症之治療，以代替副甲狀腺浸膏。蓋副甲狀腺浸膏之反復應用，由於抗體之產生，易致失效，而此物則屢用屢效。

此物能自骨骼中動員鈣質使向血流，使血中鈣游子增加而使尿中磷酸鹽排泄量增加，此作用與副甲狀腺內分泌相同。同時此物亦能促進腸內鈣之吸收，則又與丁素作用相似矣。但後一種作用遠較前一種為弱，故若用於丁素缺乏症則反有害。過量則有毒性，其毒性反應與副甲狀腺浸膏相似。此物能自腸吸收，作用較副甲狀腺製劑為持久。普通用其油溶液，每cc. 含 5mg. 市上難買到，價格亦昂。專用於副甲狀腺機能減退症之不能用丁素與鈣劑管理者，同時應仍用前二者，而補充以最低有效量之本劑。劑量隨個別病例而定，普通初用每日可達 3cc. 待奏效後，減為 0.3—1cc. 之維持劑量，維持劑量可間日給之。

第十四節 戊種維生素(產妊酚) Vitamin E (Tocopherol)

Evans & Bishop 兩氏於 1922 年首先報告白鼠食物中需要一種營養成分以維持其正常之生殖機能，嗣即名此物質為 Vitamin E。不久，戊種維生素之存在與其機能經世界學者充分證實。至 1936 年 Evans 等始將其提純，兩年後 Karrer 等 (1938) 闡明其構造而人工合成之。

戊種維生素之化學名 Tocopherol，按其原意譯為產妊酚。據目前所知，共有甲乙丙三種 (alpha- beta- & gamma-Tocopherols)，其中以甲種產妊酚之效力為最大，乙種次之，丙種最小。

來源 戊種維生素主存於植物界，植物油及綠葉中其量較富。麥

胚油 (Wheat germ oil) 爲其最佳之來源。天然戊素濃縮劑係將麥胚油分子蒸餾而得。三種產妊酚現均有入工綜合之商品。

作用 戊素對於人類營養之意義，迄未明瞭，其生理作用均自動物實驗得來。茲述其重要者於下。

(1) 對於生殖機能之作用 戊種維生素對於生殖系之作用最早由 Evans 等發見。鼠類缺乏戊素時，雄者睪丸中產精上皮變性而致不能恢復之不孕症 (Male Sterility)；雌者則於妊娠後中途胎死吸收或產死胎。如給戊素則可預防之。除鼠類外，牛與豚之妊娠似亦可受其影響，尙待證實。臨床上戊素亦曾試於習慣性流產 (Habitual Abortion) 病例，據稱有效，但其病例不多，且均無對照，故其結果茲難以評定，更無統計的意義。一般權威意見，多懷疑其療效 (Nutrition Reviews, 4: 324, 1946)。

(2) 對於肌代謝之作用 鼠，兔以及其他數種實驗室動物缺乏戊素時，亦產生多種肌軟弱或麻痺。有係原發性者，由肌本身病變所致，如兔與豚鼠之肌變性，與人類之肌營養不良 (Muscular dystrophy) 相似；有係續發性者，則見於大鼠，其肌之變性與萎縮繼發於脊髓之變性，與人類之脊髓癆 (Tabes dorsalis)，多發性脊髓硬化 (Multiple Sclerosis)，肌萎縮性脊髓側索硬化 (Amyotrophic Lateral Sclerosis) 等相似。但臨床上戊素雖亦獨試，或與乙₆素(脛基嘔啉)合試於上述種種原發性及續發性肌病，有效與無效之報告參半，故其適應與否，亦至可疑。

(3) 抗氧化作用 抗氧化作用 (Antioxidant action) 恐係戊素之最特出化學作用，或可解釋其生理作用。營養不良性肌肉，無論在生體內，或在玻器內，均能攝取超過常量之氧，給以戊素後，則此氧消費量大爲減少。此指實驗動物而言，對於人類是否有同樣作用，尙未見報告。又自缺乏戊素之鼠屍所取出之脂肪，亦較正常者易於氧化，而戊素亦能使變堅定。欲使動物產生戊素缺乏病，其食物中如加入大量之易氧化脂肪如魚肝油等，可加速其缺乏症之發生。此外，亦

與其抗氧化作用有關者，乃其在體內保護甲種維生素與胡蘿蔔素之作用。此二者與不飽和性脂肪同在時，極易氧化，而戊素之抗氧化作用則能防制之。

用途及劑量 人類之需要如何現尚不明。其臨床用途，如習慣性流產，進行性肌營養不良 (Progressive Muscular Dystrophy)，肌萎縮性脊髓側索硬化 (Amyotrophic Lateral Sclerosis) 等，均係可疑之適應證。如欲試用，可用麥胚油濃縮劑，每日劑量 4—16cc. 或用合成之甲種產妊酚，每日 200—600mg.，分數次服用或肌內注射。

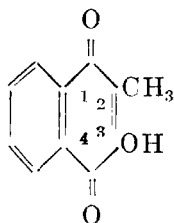
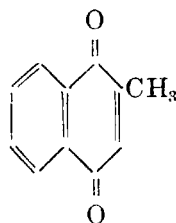
最近 Vogelsang & Suhite 兩氏 (Nature 157 : 772, 1946) 報告，大劑量之合成甲種產妊酚對於一部分充血性心臟衰弱 (Congestive Heart Disease) 及胸絞痛 (Angina pectoris) 病例，能增加其運動忍耐度，利尿作用及胸絞痛之減輕或停止。此種結果尚未見證實。

第十五節 子種維生素 Vitamin K

子種維生素之發現，當以丹麥 Dam 氏於 1929 年報告之雛鷄營養性出血為其肇始。六七年後 Dam 及其同僚始證明此種出血非當時所知之各種維生素所能奏效，但能由一種新的脂溶性維生素防治之。Dam 氏遂名之為 Vitamin K, K 字係自德文 Koagulation (血液凝固) 而來，與字母之次序實無關係。本書為方便起見，仍按字母次序譯為子種維生素；同樣，Vitamin P (Permeability) 譯為已種維生素。此後數年內，子種維生素之化學研究作激速之進步，不僅將其提純，闡明其構造而人工綜合成功，且同時又提出及合成多種子種維生素樣之化合物，而其合成品之作用有較天然品更為強大者。

種類 許多天然存在及人工綜合之萘醌 (Naphthoquinone) 衍化物，均呈多多少少之子種維生素樣作用。目前被稱為子種維生素而用數字以區別者有四種。存在於綠葉中而最初自苜蓿 (Alfalfa) 中提出者，稱子₁種維生素 (K₁)，其化學名為 2-Methyl-3-Phytyl-1,4-

naphthoquinone。子₂種維生素(K₂)，2-Methyl-3-difarne₃yl-1,4-naphthoquinone,存在於多種微生物中，最初自腐敗之魚糜中提出。結核桿菌中提出之 Phthiocol, 則稱子₃種維生素(K₃)，其作用較前二者為小。至於合成之 2-Methyl-1,4-naphthoquinone, 則稱子₄種維生素(K₄)，美國醫學會定名為甲萘醌 (Menadione)，不僅其作用較前三種為強，且係水溶性，臨床上現多用之。

Phthiocol (K₃)Menadione(K₄)

來源 正常人毋須自食物中攝取子素以維持健康(說明見下)，而其合成品(即甲萘醌)價廉物美最合臨床應用，故子素之食物來源並無實際價值。除腐敗魚糜雖最富子素但不能用作食物外，綠葉蔬菜乃其最豐富之食物來源，按兩個 Dam 氏單位相當於 1gamma 之 K₄ 計算，普通食物每一百公分中所含子素公絲數如下：

菠菜 55，花椰菜 40，苜蓿 30，番茄 10，肝 5，花生米 2.25，雞蛋 1。水果與穀類中含量甚低。

作用 凝血酵素元 (Prothrombin) 乃血液凝固作用中不可缺少物質之一(詳見現代治療學 194—196 面)。肝中凝血酵素元之綜合有賴於子種維生素之作用。一旦子種維生素缺乏，則其合成發生障礙，血中凝血酵素元濃度降低 (Hypoprothrombinemia) 而易出血或出血不止。

天然之子種維生素係脂溶性，不溶於水。其腸中吸收須賴胆汁 (Bile) 之協助，腸中如無胆汁，則不能吸收或吸收不足，而致子素缺乏症。閉塞性黃疸 (Obstructive Jaundice) 之易致出血，或手術

時出血不止，即因此故。對於此種病例，如欲給予脂溶性子種維生素製劑口服，必須同時給予胆鹽（Bile Salts），否則無效。但水溶性之甲萘醌則毋需胆汁，單服亦能吸收奏效。除閉塞性黃疸而外，其他腸部症病如Sprue及潰瘍性大腸炎等，有時亦可妨礙其吸收而達致病程度。

人類腸中之細菌特別是大腸菌能製造足量之子種維生素，供宿主之需要，故若吸收不受障礙，即食物中缺乏子種維生素，恐亦不至發生子素缺乏性凝血酵素元缺乏症。然於新生兒則不然，其體內之子素貯量甚低，初生時腸內尚無產生子素之細菌，如不急予補充，則血液中之凝血酵素元濃度急速降低，有時可因此產生新生兒之出血病（The Hemorrhagic States of the New Born）。

用途 本品為血中凝血酵素元減少症（Hypoprothrombinemia）之防治特效藥，可用於下列情形：

（1）閉塞性黃疸病例，特別於手術前必須採用于素治療待其凝血酵素元時間（Prothrombin Time）恢復正常後，否則有出血不止之危險。其奏效甚速，數小時乃至十數小時即能將凝血酵素元時間恢復正常。

（2）肝本身病變所致之凝血酵素元缺乏性出血病，採用大量子素及乙屬維生素與高量蛋白質與碳水化合物之飲食，亦有相當療效。

（3）種種腸病如Sprue, 乳糜瀉（Celiac Disease）及潰瘍性大腸炎等所併發之出血性情形，亦可採用于素防治之。

（4）新生兒之血中凝血酵素元減少症，子素亦有特效。可於分娩前將子素注射其母，或於產出後注射於嬰兒，只須1—2mg.即能奏效。

製劑 最重要之子素製劑為甲萘醌（Menadione），在水及油中均能溶解。每日劑量，不問口服或注射，均為1—2mg.，不得超過2mg.如用每日2mg.之劑量，不得連用至四星期以上。對於閉塞性黃疸病例，口服仍以加用胆鹽為妥。有片劑，膠囊劑，水液注射劑（靜脈

內注射)及油液注射劑(肌內注射)。

子₁種維生素(Vitamin K₁)，作用較前者為弱，但較為持久。不溶於水，溶於醇，氯仿，醚及植物油。每日劑量4—10mg.，口服，如係閉塞性黃疸，必須加用胆鹽。其油液可作肌內注射。(完)

1, 中文中華醫學雜誌

Chinese Medical Journal

上海醫事新聞

醫文摘要

中華健康雜誌

發行者 中華醫學會 上海慈谿路

2, 現代醫學叢刊

近年醫藥進步一日千里，學者每苦無法追隨。坊間醫籍原不齊備，所有者又多十數年乃至數十年前老板，一再重印，內容陳舊，難滿人意。本社特請張昌紹博士主編，各科專家執筆，出版現代醫學叢刊，忠實介紹醫藥各科之最新進步，內容充實，材料新穎。各書再版，一律根據國內外重要文獻，澈底增訂，務使其內容不落伍，永遠與時代同進。

編號	書名	作者	版次	出版年月
1	磺胺類化學治療學	張昌紹	3	1947年7月
2	花柳病化學治療學	張昌紹	2	1947年1月
3	實用藥理學	張楊國	2	1947年1月
4	現代治療學	張昌紹	2	1947年7月
5	青黴素與鏈黴素	張昌紹	3	1947年1月
6	現代治療學續編	張昌紹	1	1947年9月
7	現代外科綱要	張查理	1	1947年8月

發行者 現代醫學社 上海郵政信箱4148號

寄售處 中華醫學會 上海慈谿路
廣協書局 上海北京路140號
中國科學公司 上海中正中路537號
五定公司 上海北京路266號
華美大藥房 上海四馬路

函購概由現代醫學社直接辦理