

有机锗药理、毒理及应用研究进展*

Organogermanium Compounds Pharmacologic and Toxicologic Study

王 鲁 莫 宁
Wang Lu Mo Ning

(广西医科大学药理教研室 南宁市滨湖路 6号 530021)

(Department of Pharmacology, Guangxi Medical University, 6 Binhulu, Nanning, Guangxi, 530021)

摘要 有机锗是近 30 年研究较多的化合物。有机锗的药理作用主要有抗癌、抗炎、抗病毒和免疫调节、抗衰老等；毒理学研究显示有机锗有长期毒性；通过细胞和分子水平研究来阐明有机锗确切作用机理，才能使有机锗更好地为人类健康服务。

关键词 锗 药理 毒理

中图法分类号 O 614.431; R 963

Abstract There have been many studies of organogermanium compounds in the past 30 years. Here review the pharmacological and toxic studies of those compounds. Major pharmacological studies show that organogermanium compounds have the actions of antitumor, antipyretic, antiviral, immune-enhancement and antisenescence etc. Subacute and chronic toxicity tests reveal that long-term intake of organogermanium produces intoxication. Clinical tests confirm the result. A further study of the compounds and better knowledge of their mechanism will help us use these compounds better.

Key words germanium, pharmacology, toxicology

1 锗与有机锗

锗是准金属元素，位居元素周期表Ⅳ族。1885年，德国的 Weisbach 在硫银锗矿中发现该元素存在。1886年 Winkler 成功分离出该元素，并将此元素命名为锗 (Germanium)。1887年 Winkler 首次合成一种有机锗 (四乙基锗)，至本世纪 60 年代，共合成锗化合物千余种，但这时期，锗及其化合物主要作为半导体材料、特殊光学材料和超导材料应用于电子业和工业，并未重视其生物学作用。

1967年，吉川浩等和浅井一彦先后合成了有机-β-羧乙基锗倍半氧化物即 Ge-132 (Carboxyethylgermanium sesquioxide)，并证实其具抗癌活性^[1,2]，引起医药界广泛兴趣。此后，国内外学者又先后合成一系列有机锗化合物，如螺锗、氨基酸锗倍半氧化物、咪喃三甲基锗等，并就它们的生物活性、作

用机理、药代动力学、毒理等进行广泛研究，本文就近年来药理、毒理及应用的研究情况作一简要综述。

2 药理作用

2.1 抗癌作用

自浅井一彦报道 Ge-132 具抗癌作用后，多位学者对有机锗的抗癌作用进行大量的研究，证实 Ge-132 对小鼠 S-180 肉瘤、艾氏腹水癌、肝癌、Lewis 肺癌、IMC 肿瘤、Meth-A 纤维瘤及大鼠瓦克氏肉瘤、同系膀胱癌 BC47 等多种动物移植肿瘤具明显抑制作用^[3-10]。

将 S-180 肉瘤匀浆接种于小鼠，给 Ge-132 组显示瘤细胞较多呈固缩，细胞器减少，线粒体内有沉积物；组织化学可见瘤细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶和乳酸脱氢酶均有减少，无论从形态上及生化机能上都说明 Ge-132 是可能影响肿瘤细胞的线粒体的能量合成^[11]。

给 C57B1/6 小鼠口服 Ge-132，其血清显示抗 BALB/C 小鼠 Ehrlich 和 RL 雄性 1 的腹水癌作用。

1997-12-30 收稿，1998-06-24 修回。

* 国家自然科学基金 (93470242) 及广西自然科学基金 (桂科配 9518018) 资助项目。

给药后 24 h 鼠血清显示最大抗癌活性,且呈剂量效应依赖关系,血清中测出干扰素 (IFN),而给 Ge-132 后 2 h, 36 h, 48 h 的小鼠血清则无保护作用,且未能测出 IFN^[12]。实验表明, Ge-132 可诱导体内 T 淋巴细胞产生 γ -IFN, 激活 NK 细胞和巨噬细胞活性, 调节机体免疫防御功能, 抑制肿瘤生长和扩散^[8, 13, 14]。

研究证明, Ge-132 拮抗 γ 射线诱发大肠杆菌发生突变时, DNA 多聚酶 III 是决定因素, 故推测 Ge-132 可能在 DNA 合成过程中对 DNA 复制酶发生错误有拮抗作用^[15]。口服 Ge-132 明显抑制致癌化学品甲基胆蒽诱发的小鼠肿瘤^[16]; 此外, Ge-132 对于短波紫外线 (UV) 诱发人胚成纤维母细胞 (HEF) 体外培养系统的染色体畸变 (CA) 和姐妹染色体交换 (SSA); 对亚砷酸钠诱发 HEF 的 CA, 对黄曲霉素诱发的 HEF 系统 CA, 以及环磷酰胺诱发小鼠活性骨髓细胞微核形成 (MN) 效应与 CA, 都呈现有剂量依赖关系的抑制作用^[17]。抑制基因突变是有机锗重要的抗癌机理之一^[9]。

有人认为 Ge-132 有三个键载氧, 能提高瘤组织氧分压, 从而增强癌细胞对辐射的敏感性^[18]。有机锗与抗癌药 5-氟尿嘧啶、丝裂霉素、阿糖胞苷等具协同作用, 作为肿瘤化疗或放疗的联合手段, 减少化学药物的剂量, 使疗效提高, 毒副作用降低^[6, 19]。

研究证明, 脂质过氧化作用损害生物膜, 在致癌和癌的生长过程中起重要作用^[20, 21]。有机锗能抗脂质过氧化, 清除自由基, 预防和延缓癌瘤的发生发展^[38, 39]。

目前, 有机锗已进行大量 I 期和 II 期临床试验, 在日本用 Ge-132 治疗各种肿瘤 5 万多例, 对胃癌、肺癌、宫颈癌、乳腺癌、胰腺癌、多发性骨髓瘤及前列腺癌均有一定的疗效。一些学者认为, Ge-132 本身无直接细胞毒作用, 其抗肿瘤作用主要通过宿主介导的免疫机理^[13, 14, 22]。另一在临床试验研究较多且证实有确切抗癌作用的有机锗是螺锗^[23-28]。Rice 和 Hill 认为螺锗的抗癌活性主要是由于抑制蛋白以及 DNA 和 RNA 合成, 属直接细胞毒作用^[29, 30]。

2.2 抗炎、抗病毒和免疫调节

鉴于许多金属化合物具有治疗类风湿关节炎作用。Dimartino 等试用螺锗对 Wistar 大鼠福氏佐剂性关节炎进行实验治疗, 发现在注射佐剂一侧大鼠后腿产生炎症前后, 口服螺锗能降低该侧关节的炎性损害。这种抑制作用至少持续 2 周, 螺锗具有降低佐剂性关节炎时所激活的巨噬细胞活性, 减少白介素-1 (IL-1) 产生, 有利于减轻局部炎症和组织损害, 起到免

疫“正常化”作用^[31]。

Aso 等报道, 当小鼠与喷雾 10 倍半数致死量的流感病毒接触后, 治疗组 Ge-132 100 mg/kg 灌胃 6 d, 结果治疗组较对照组小鼠生存数明显增加, 平均生存时间延长, 肺实变进展受阻, 肺组织中的病毒滴度降低。Ge-132 体外无杀死或抑制病毒活性, 但能激活体内的 NK 细胞对感染流感病毒的 Meth-A 细胞具有杀伤作用, 提示 Ge-132 抗病毒作用是通过激活 NK 细胞活性等免疫调节而产生的^[32]。Ge-132 对巨细胞病毒感染的小鼠也有类似的保护作用^[32]。

研究证明有机锗可诱生 γ -IFN。Ge-132 以 100 mg/kg 灌胃 24 h 后, 小鼠血清显示最大抗癌活性, 测出 γ -IFN, 且呈剂量效应依赖关系, 给药后 12 h, 36 h, 48 h 的小鼠血清无保护作用, 不能测出 IFN。若以低 pH 或抗 γ -IFN 抗体处理上述血清, 则无抗癌活性。提示抗癌活性是通过诱导 IFN 来表达的^[12]。Aso 也发现 Ge-132 300 mg/kg ig 后 20 h 小鼠血清中 IFN 活性明显升高, 24 h 时达高峰, 对酸热不稳定, 确认为 γ -IFN^[8]。Ge-132 在人体也同样可诱生 IFN^[34]。

有机锗还可用于治疗各种家畜、家禽和鱼类的疾病, 能预防和治疗由各种病毒、细菌以及各类原生虫等引起的动物性疾病^[35]。

2.3 抗衰老作用

对不同周龄 C3H/HeJ 小鼠脾空斑形成细胞 (PFC) 观察发现, 年老小鼠 PFC 明显降低, 而 Ge-132 能显著增加老龄小鼠的 PFC, 对年青小鼠则无作用。提示 Ge-132 在一定程度上能恢复老龄鼠受损的免疫功能^[36]。

高绍仪实验证明, 氨基酸锗氧化物能延长果蝇的平均寿命和最高寿命, 且用于治疗高血压、糖尿病、中风患者有效^[37]。

Ge-132 对羟自由基 $\cdot\text{OH}$ 、超氧负离子 O_2^- 具有显著的清除作用, 对 $\cdot\text{OH}$ 诱导的鼠肝匀浆中过氧化脂质 (LPO) 有明显的抑制作用^[38]。用 FMLP 刺激单核细胞释放超氧自由基, 发现 Ge-132 能剂量依赖性地抑制自由基的生成; 在低硒饲料中加入一定量的 Ge-132, 发现大鼠肝、肾组织中自由基含量和 LPO 水平明显下降^[39]。

王信成用小鼠 Y 型迷宫法研究 Ge-401 对老年大鼠空间分辨学习记忆能力和皮层海马 M-胆碱受体的影响, 显示 Ge-401 能明显提高老年小鼠分辨空间方向的学习记忆能力; 且呈剂量依赖关系, 并能明显增加小鼠皮层海马 M-R 数量, 对 M-R 有向上调节作用, 而对亲和力并无明显影响^[40]。国内外试用有机锗

治疗老年性智障,有一定效果

日本药厂的临床试验资源显示有机锗具改善高血压症,抑制血栓形成,改善高血脂症,抑制动脉硬化作用。二羧乙基锗三氧化物能使豚鼠心肌慢反应电位 APD50 APD90和 FRP延长,并延长家兔左心房 FRP,机制可能与抑制 Ca^{2+} 流有关^[41]。Bohm等报道有机锗具降胆固醇的作用^[42]。Ge-132 300 mg/kg予小鼠口服,每周2次,能降低血清低密度脂蛋白和胆固醇(LDL-C)含量,提高高密度脂蛋白(HDL-C)总胆固醇(TC)比值和高密度脂蛋白胆固醇2(HDL2-C)/HDL-C比值;明显降低实验动物肝脏、动脉、大脑TC含量。现代分子生物学研究表明, γ -IFN可提高HDL-C受体的表达,从而加速胆固醇的逆高转运; γ -IFN尚能减少细胞表面清除剂受体的数目,阻止细胞过量摄取外周环境的胆固醇;IFN及其诱生剂能降低动脉壁胆固醇的含量,阻止动脉粥样硬化的发展。Ge-132诱生IFN可能是其降低胆固醇的原理之一^[43]。

在润肤化妆品中添加Ge-132,可有效预防和治疗妊娠或紫外线引起的皮肤色素沉着,增白抗皱^[44]。有机锗还具有预防老年性淀粉样变性^[45];显著降低血清中甲状旁腺素的水平,预防和治疗老年性骨质疏松^[46,47]。

2.4 其他

Hachisu等用甩尾及热板试验证实,口服或腹腔单独给Ge-132无镇痛作用,但同吗啡合用能增强吗啡的镇痛作用,该作用可被纳洛酮完全阻断;脑内给100 mg~1000 mg的Ge-132可延长甩尾时间,50 mg的CaCl₂可对抗^[48];但认为与脑啡肽降解酶无关。另一研究认为28种Ge-132类衍生物对猴狗小肠的纵层肌及人脑脊液中的脑啡肽降解酶类:氨肽酶(AP)、羧肽酶(CP)、二肽氨肽酶(DPP)、二肽羟肽酶(DCP)具有较强的抑制作用,从而延长或增强内源性阿片肽的止痛作用^[49]。

Mrema等发现螺锗能在体外抑制氙标记的次黄嘌呤掺入疟原虫,对恶性疟原虫氯喹抗药株和敏感株均有抑制作用。不同浓度药物能抑制人体恶性疟原虫不同的发育环节,当浓度为9.9 mmol/L时,氯喹抗药株抑制率达85%^[50]。

朴世浩等发现Ge-132对醋酸型和消炎痛型小鼠胃溃疡有显著疗效,对应激性大鼠胃溃疡无效^[51]。裴凤郁等观察Ge-132治疗组及甲腈咪呱对照组对138例消化性溃疡的治疗效果,显示无显著性差异^[52]。

有机锗还有减轻抗精神病药物肌强直、震颤、口干、便秘、视力模糊、恶心呕吐、腹泻等副反应;明

显延迟高糖饮食小鼠白内障的进程;对肾缺血损害有保护作用,能延长肾保存时间;刺激骨髓和脾脏造血;抗皂甙所致的溶血作用,保护红细胞膜;刺激大鼠脑垂体远侧部的生长激素的分泌,抑制促甲状腺激素的释放;用于治疗预防艾滋病等作用^[53-58]。

3 药代学及毒理学研究

3.1 有机锗在生物体内代谢

动物实验表明,口服¹⁴C标记的Ge-132,30%左右被吸收,在全身各组织中吸收分布依次为:肾、肝、肺、骨骼、肌肉、心和脑,其中以肾脏吸收与消除最快,服药后3h达最高浓度,12h后含量急骤减少,24h几乎全部排出体外,生物半衰期为8h~10h。Ge-132在人体中的药动学,结果与动物实验基本符合^[59]。

3.2 毒理实验^[18,60-65]

以小鼠和大鼠口服Ge-132,各实验室所得LD50不尽相同,但基本都有数克之多,范围在6g/kg~12g/kg之间;而螺锗的LD50为75mg/kg;Ge401对大、小鼠LD50分别为10g/kg和5g/kg。

Sugiya等用JC1 Wistar大鼠以20% Ge-132溶液按每天556mg/kg、1667mg/kg、5000mg/kg剂量服用3个月,未见毒性反应。

对英国卷发犬静注Ge-132,125mg/kg·d、500mg/(kg·d),连续使用6个月,体重、体温、血尿、ECG性机能及组织未见明显异常。最大无作用剂量为1g/kg。

但有法国学者报道,用Wistar大鼠60只分2组,一组予1g/kg Ge-132口服,另一组对照。观察1和6个月,未见中毒症状和行为障碍。但1个月时,红细胞数显著减少,肌酐明显增加,雄鼠肾功能轻度障碍,病解未见异常。6个月时,血糖和总蛋白明显减少,雄鼠白蛋白、总LDH转氨酶明显减少。60%的大鼠出现中度肾损伤,尿管型、肾小管和管腔扩大,并有絮状沉淀。对照组未测出锗在组织中的含量,但实验组可测出。提示有机锗长期大剂量使用具蓄积毒性。对Ge-132的长期毒性一直存在争论。

对妊娠后1个月的家兔用静注或口服Ge-132,剂量为每天0.25g/kg、0.5g/kg、1.0g/kg,母兔饮水、体重、器官正常,胎仔未见异常。大鼠三代致畸实验表明,予Ge-132组吸收胎率与对照组无差异,活胎外观及骨骼未见异常,亲代交配生殖第二、三代也未见异常。

对大鼠从怀孕前4d至产后15d内,连续腹腔注射Ge-132,剂量为每日0.5g/kg~1.0g/kg,未见受

精率、分娩率、胎仔死亡率及胎仔生长发育有不良影响。

杨宝学等应用鼠伤寒沙门氏菌 微线粒体酶试验,小鼠骨髓多染红细胞微核试验和体外周血淋巴细胞体外培养染色体畸变试验对有机锗的遗传毒性进行检测,结果表明其对沙门氏菌组氨酸回复突变,小鼠骨髓微核及体外培养淋巴细胞染色体畸变无诱导作用。

1% 的 Ge-132 溶液连续 14 d 涂擦大鼠皮肤,未见炎症、红肿及角化等异常表现。

3.3 临床应用毒副作用

自 1982 年日本报道一例因服用锗保健品引起肾衰死亡病例后,有机锗的毒性引起各界广泛关注。此后,关于各种有机锗引起人体锗中毒的报告陆续发表,显示长期服用有机锗可造成肾脏、肝脏、中枢及外周神经、心脏、淋巴、骨髓、肌肉等组织损害,其中以肾脏损害最为常见和严重^[66-73]。但学者发现,病例所服用的锗制剂大多没有分析组成,凡进行了分析的制剂,制剂里面皆含有不同比例的 GeO₂ 等毒性较大的无机锗,或是已明确有较大毒性的螺锗等有机锗,完全服用 Ge-132 进行预防和治疗的,目前尚无中毒病例报告^[74]。

4 结语与展望

近 30 年对有机锗的研究十分活跃,取得一些成果,但尚有不少问题亟待解决:有机锗以原形排出体外,其以何种形式发挥作用?其生化及分子生物学机理如何?有机锗有益智作用且具神经毒性,但有机锗对中枢和外周神经系统的作用环节及机理却未见报道,它是否与胆碱能递质受体系统有关?我们的研究发现,一定浓度的 Ge-132 使大鼠离体颈上神经节烟碱传递可逆性抑制,机理可能与突触前抑制乙酰胆碱释放有关,具体作用环节有待进一步研究。表面上看,由于对有机锗长期毒性的争议影响了有机锗的应用,但毒性比有机锗大得多的药物如抗癌药顺铂等也在临床广泛使用;真正影响有机锗应用的原因是由于基础研究跟不上,其确切药效学、作用机制未能阐明,使得有机锗至今仍停留在临床试验阶段,未被批准为新药生产。可以预见,随着基础研究的深入,先进仪器设备及研究手段的应用,尤其是细胞和分子水平研究的进展,不久的将来会揭开有机锗的生物活性之谜,使之对人类健康作出更大贡献。

参考文献

1 浅井一彦. 生体内异常细胞电位を变化させその机能を停止させる作用をむつ化物の製造法. 特许公服, 昭,

46 2964.

- 2 吉川浩, 柿本纪博. β -トリワロルグルミルエチルあよびトリアルキルグルミルエチル誘导体の合成. 特许公服, 昭, 46 2954.
- 3 Sato I, Yuan D B, Nishimura T et al. Inhibition of tumor growth and metastasis in association with modification of immune response by novel organic germanium compounds. *J Biol Response Mod*, 1985, 4 (2): 159~168.
- 4 Aso H, Shibuya E, Suzuki F et al. Antitumor effects in mice of an organic germanium compound (Ge-132) when different administration methods are used. *Gan to Kagaku Ryoho*, 1985, 12 (2): 2345~2351.
- 5 Brutkiewicz R R, Suzuki F. Biological activities and antitumor mechanism of an immunopotentiating organogermanium compound, (Ge-132). *In Vivo*, 1987, 1 (4): 189~204.
- 6 Kobayashi H, Komuro T, Furue H. Effect of combination immunotherapy with an organogermanium compound, Ge-132, and antitumor agents on C57B1/6 mice bearing Lewis lung carcinoma (3LL). *Gan to Kagaku Ryoho*, 1986, 13 (8): 2588~2593.
- 7 Sato I, Nishimura T, Kalimoto N et al. Prevention of pulmonary metastasis of Lewis lung carcinoma and activation of murine macrophages by a novel organic germanium compound, PCAGeS. *J Biol Response Mod*, 1988, 7 (1): 1~5.
- 8 Aso H, Suzuki F, Yamaguchi T et al. Induction of Interferon and activation of NK cells and Macrophages in Mice by oral administration of Ge-132, an organic Germanium compound. *Microbiol Immunol*, 1985, 29 (1): 65~74.
- 9 Tsunoe K, Hajime M, Kohei M et al. Antimutagenic effects of germanium oxide on Trp-p₂-induced frameshift mutations in salmonella typhimurium TA98 and TA1538. *Mutat Res*, 1984, 125 (2): 145~151.
- 10 Suzuki F, Brutkiewicz R R, Pollard R B. Macrophage involvement in the protective effect of carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) against murine ascites tumors. *Int J Immunother*, 1986, 2 (3): 239~245.
- 11 刘子君, 凌启波, 陶 谕等. 倍半氧化羧乙基锗 (Ge-132) 抗肿瘤作用的病理形态学观察. *中山医科大学学报*, 1987, 8 (4): 11~13.
- 12 Suzuki F, Brutkiewicz R R, Pollard R B et al. Ability of sera from mice treated with Ge-132, an organic germanium compound, to inhibit experimental murine ascites tumors. *British J Cancer*, 1985, 52 757~763.
- 13 Munakata T, Arai S, Kumano K et al. Induction of interferon production by natural killer cells by organogermanium compound, Ge132. *J Interferon Res*, 1987, 7 (1): 69~76.

- 14 Suzuki F. Antitumor mechanisms of carboxyethyl-germanium sesquioxide (Ge-132) in mice bearing Ehrlich ascites tumors. *Can to Kagaku Ryoho*. 1987, 14(1): 127 ~ 134.
- 15 Mochizuki H, Kada T. Antimutagenic effect of Ge-132 on γ -ray-induced mutations in *Escherichia coli* B/r WP2 trp. *Int J Radiat Biol*. 1982, 42: 653~ 659.
- 16 Kumano Nobuko, Nakai Yushi, Ishikawa Tetsuko et al. Effect of Carboxyethylgermanium sesquioxide on the methylcholanthrene-induced tumorigenesis in mice. *Sci Rep Res Inst*. 1978, 25: 89~ 95.
- 17 陈兆和. Ge-132的生物学作用研究. 全国第三届锗研讨会论文集. 1995. 3~ 10.
- 18 王士贤, 王述恒, 王 洁等. 羧乙基锗倍半氧化物抗肿瘤及辐射敏化作用. *天津医药*, 1985, 13(12): 729~ 732.
- 19 Pronai L, Arimori S. Protective effect on carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) on superoxide generation by Co ⁶⁰irradiated *Lenkoluies*. *Biotherapy*. 1991, 3(3): 273.
- 20 Hochestin P, Jain S K. Association of lipid peroxidation and polymerization of membrane protein with erythrocyte aging. *Fed Proc*, 1981, 40(2): 183.
- 21 Shamberger R J. Antioxidant and cancer I V, initiating activity of malonaldehyde as a carcinogen. *JNCL* 1974, 53(1): 771.
- 22 Arimori S, Watanabe K, Yoshida M et al. Effect of Ge-132 on L1210. *Int Conger Ser Bxcerpt Med*. 1982, 563 ~ 569.
- 23 Vogelzang N J, Gesme D H, Kennedy B J et al. Phase II study of spirogermanium in advanced human malignancy. *Am J Clin Oncol*, 1985, 8: 341~ 344.
- 24 Geoffrey F, Hendre C F. Phase II trial of spirogermanium for treatment of advanced breast cancer. *Cancer Treatment Reports*, 1983, 67: 189~ 190.
- 25 Goodwin J W, Kopecky K, Slavik M et al. Phase II evaluation of spirogermanium in malignant melanin. A southwest oncology group study. *Cancer Treatment Reports*, 1987, 71: 985~ 986.
- 26 Goodwin J W, Crowley J, Tranum B et al. Phase II trial of spirogermanium in central nervous system tumors. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep*, 1987, 71(1): 99~ 100.
- 27 Eisenhauer E, Quirt I, Connors J M et al. A phase II study of spirogermanium as second line therapy in patients with poor prognosis lymphoma. An NCI Canada clinical Trials Group Study. *Invest New Drug*, 1985, 3(3): 307~ 310.
- 28 Bttinger D S, Finkelstein D M, Donehower R C et al. Phase II study of N-methylformamide, spirogermanium, and 4-demethoxydaunorubicin in the treatment of non-small cell lung cancer (EST3583): an eastern cooperative oncology group study. *Med Pediatr Oncol*, 1989, 17(3): 197~ 201.
- 29 Rice L M, Wheeler J W, Gesdickter C F. Spirans X X II. Synthesis of 4, -4-dialkyl-4-germacyclohecarone and 8, -8-dialkyl-8-germaazospiro (4, 5) decanes. *J Heterocycl Chem*, 1974, 11: 1041~ 1046.
- 30 Hill B T, Whatley S A, Bellamy A S et al. Cytotoxic effects and biological activity of 2-Aza-8-Germanspiro [4, 5] -decane-2-propanamine-8, 8-diethyl-N, N-dimethyl Dichloride (NSC 192965; spirogermanium) in vitro. *Cancer Research*. 1982, 42: 2852~ 2856.
- 31 Dimartino M J, Lee J C, Badger A M et al. Antiarthritic and immunoregulatory activity of spirogermanium. *J of pharmacol and Experimental Therapeutics*, 1985, 236(1): 103~ 110.
- 32 Aso H, Suzuki F, Ebina T et al. Antiviral activity of carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) in mice infected with influenza virus. *J Biol Response Modify*, 1989, 8(2): 180~ 189.
- 33 Nakgawa N. Protective effect of organogermanium Ge-132 on murine cytomegalovirus infection. *Chemotherapy*. 1987, 35(7): 546.
- 34 Miyako K, Onishi T, Asai K et al. Toxicology and Phase I studies on a novel organogermanium compound, Ge-132. *Proc 11th Int Cong Chemother, American society for Microbiology*, 1980: 1527~ 1529.
- 35 Tayami Y. Medicines containing carboxyethylgermanium sesquioxide for animals. *Japan*, 73~ 16167.
- 36 Mizushima Y, Shoji Y, Kaneko K. Restoration of impaired immunoresponse by germanium in mice. *Int Archs Allergy Appl Immunol*. 1980, 63(3): 338~ 339.
- 37 高绍仪. 氨基酸锗氧化物的药物活性. *微量元素*. 1990, 3: 3~ 5.
- 38 廖宝凉, 吴 尽, 阎邦波等. Ge-132的抗氧化作用. *微量元素与健康研究*, 1994, 11(3): 6~ 8.
- 39 张佩瑾, 俞蔼瑶, 汤威明. 羧乙基锗倍半氧化物对氧自由基生成影响的实验研究. *老年学杂志*, 1991, 5: 30~ 33.
- 40 王信成, 俞蔼瑶, 邵 荣等. 赖氨酸锗对老龄小鼠空间分辨学习记忆和皮层海马 M 胆碱受体的影响. *老年学杂志*, 1990, 10(5): 311~ 313.
- 41 马峰峻, 赵更生, 李孝光等. 有机锗化物对豚鼠和家兔心脏电机械效应的影响. *药学报*, 1989, 24(1): 63~ 66.
- 42 Bohm R. Blemental-organic combinations in medicine. *Pharmazie*. 1987, 42(12): 793~ 799.
- 43 于瑞敏, 赵更生, 李清亚等. 羧乙基锗倍半氧化物对大鼠血清与组织脂质含量的影响. *解放军预防医学杂志*, 1995, (5): 352~ 355.
- 44 Dolores K. Carboxyethyl germanium sesquioxide for melanotic skin treatments. *Cosmet Toilet ries*, 1980, 95

(11): 58.

- 45 Kuga N, Oboshi S, Soto H et al. Inhibition of senile amyloidosis of mice by bis-carboxyethyl germanium sesquioxide. *Acta Path Jpn*, 1976, 26 (1): 63~ 71.
- 46 李贺成, 宋祥芳, 李广元. Ge-132治疗骨质疏松症的实验结果. *国外医学 (医学地理分册)*, 1995, (4): 145~ 147.
- 47 Fujii A, Kuboyama N, Vamane J et al. Effect of organic germanium compound (Ge-132) on experimented osteoporosis in rats. *Gen Pharmacol*. 1993, 24 (6): 1527~ 1532.
- 48 Hachisu M, Hachisu M, Takahashi H et al. Analgesic effect of novel organogermanium compound, Ge-132. *Pharmacobiodyn*, 1983, 6 (11): 814~ 820.
- 49 Kamuro T, Kakimoto N, Katayama T et al. Inhibitory effects of Ge-132 (carboxyethyl germanium sesquioxide) derivatives on enkephalin-degrading enzymes. *Biotechnol Appl Biochem*, 1986, 8 (5): 379~ 386.
- 50 Mrema JEK, Slavik M, Davis J. Spirogermanium: a new drug with antimalarial activity against chloroquine-resistant plasmodium falciparum. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1983, 21 (4): 167~ 171.
- 51 朴世浩, 金景姬, 方文龙等. 二羧乙基锗倍半氧化物对大鼠实验性胃溃疡的影响. *延边医学院学报*, 1988, 11 (3): 187~ 189.
- 52 裴凤郁, 金春子, 朴熙绪等. 二羧乙基倍半氧化物对消化性胃溃疡的疗效. *延边医学院学报*, 1989, 12 (1): 38~ 40.
- 53 贴书东, 李文超, 董三红等. 有机锗对减轻抗精神病药物副反应的临床观察. *河南医科大学学报*, 1994, 29 (2): 143~ 145.
- 54 Unakar N J, Johnson M, Tsui J et al. Effects of germanium-132 on galactose cataracts and glycation in rats. *Exp Eye Res*, 1995, 61 (2): 155~ 164.
- 55 Masaki Y, Kumano K, Iwamura M et al. Protective effect of an organic germanium compound on warm ischemia and prolonged kidney preservation. *Transplant Proc*, 1989, 21 (1Pt12): 1250~ 1251.
- 56 Goodman S. Therapeutic effects of organic germanium. *Med Hypotheses*. 1988, 26 (3): 207~ 215.
- 57 陈锦香, 郭元贞, 唐亚平等. 赖氨酸锗化合物对红细胞膜的保护作用. *汕头大学医学院学报*, 1993, 1: 30~ 31.
- 58 尹昕, 朱秀雄, 马文彬等. 葡萄糖酸锗对大白鼠内分泌腺的影响. *白求恩医科大学学报*. 1990, 16 (2): 136~ 138.
- 59 陈雁君, 王宁, 上官国强等. 口服有机锗尿药排泄规律的研究. *济宁医学院学报*, 1992, 15 (4): 14~ 16.
- 60 Sugiya Y, Sakamaki S, Sugita T et al. Subacute oral toxicity of carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) in rats. *Oyo Yakuri*, 1986, 31 (6): 1181~ 1190.
- 61 Sugiya Y, Sugita T, Sakamaki S et al. Subacute and chronic intraperitoneal toxicity of carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) in rats. *Oyo Yakuri*, 1986, 32 (1): 93~ 111.
- 62 Nagata T, Aramaki Y, Enomoto M et al. Chronic intravenous toxicity study with carboxyethylgermanium sesquioxide in beagle dogs. *Pharmacometrics*, 1978, 16 613~ 621.
- 63 Anger F, Anger J P, Guillou L et al. Subchronic oral toxicity (six months) of carboxyethylgermanium sesquioxide [CHOO (CH₂CH₂Ge)₂O₃]_n in rats. *Appl Organomet Chem*, 1992, 6 (3): 267~ 272.
- 64 Sanai T, Okuda S, Onoyama K et al. Chronic tubulointerstitial change induced by germanium dioxide in comparison with carboxyethylgermanium. *Kidney Intern*, 1991, 40 (5): 882~ 890.
- 65 杨宝学, 朱玉琢, 赵颖等. 有机锗 (Ge-132) 的遗传毒性研究. *白求恩医科大学学报*, 1991, 17 (1): 16~ 18.
- 66 Weisselberg L, Budman D R, Schulman P et al. Phase II trial of spirogermanium in advanced epithelial carcinoma of the ovary. *Cancer Treat Rev*, 1982, 6: 1675~ 1676.
- 67 Seiya O, Shigemi K, Yukinori O et al. Persistent renal dysfunction induced by chronic intake of Germanium-containing compounds. *Curr Ther Res*, 1987, 4 265~ 275.
- 68 Matsusaka T, Fujii M, Nakano T et al. Germanium-induced nephropathy: report of two cases and review of the literature. *Clin Nephrol*, 1988, 30 (6): 341~ 345.
- 69 Van-der-spoel J I, Stricker B H, Schipper M E et al. Toxic damage of kidney, liver and muscle attributed to the administration of germanium-lactate-citrate. *Med Tijdschr Geneeskd*. 1991, 135 (25): 1134~ 1137.
- 70 Kamijo M, Yaginashi S, Kida K et al. An autopsy case of chronic germanium intoxication presenting peripheral neuropathy, spinal ataxia, and chronic renal failure. *Rinsho Shinkeigaku*. 1991, 31 (2): 191~ 196.
- 71 Obara K, Saito T, Sato H et al. Germanium poisoning: symptoms and renal damage caused by long-term intake of germanium. *Jpn J Med*. 1991, 30 (1): 67~ 72.
- 72 Schauss A G. Nephrotoxicity and neurotoxicity in humans from organogermanium compounds and germanium dioxide. *Biol Trace Elem Res*, 1991, 29 (3): 267~ 280.
- 73 Fujimoto M, Ishibashi H, Shimamura R et al. A patient with liver cirrhosis manifesting various symptoms including cerebellar ataxia due to germanium intoxication. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 1992, 83 (3): 139~ 143.
- 74 单春文, 张殿志. 无机锗和 Ge-132毒理学评价. *全国第三届锗研讨会论文集*, 1995, 8 10~ 18

(责任编辑: 蒋汉明)