

呋喃嘧酮引起棉鼠丝虫形态组织学的变化

杨元清 杨惠中 徐裕信 席裕瑞 (中国医学科学院寄生虫病研究所, 上海 200025)

摘要 感染棉鼠 ig 呋喃嘧酮 $15 \text{ mg/kg qd} \times 7 \text{ d}$, 给药 3 d 后次日, 棉鼠胸腔内 ♀ 虫出现体腔水肿、子宫内虫卵、胚胎和微丝蚴以及卵巢亦发生变性或坏死。停药后 1-3 d, ♂ 虫睾丸变性坏死, 宿主组织有 ♀ 虫死虫脓肿或肉芽肿形成。胸腔渗出物内查见大量死亡微丝蚴。停药后一周, 棉鼠胸腔内即有大量死虫结节出现。结果表明: 呋喃嘧酮能迅速而强烈地杀棉鼠丝虫成虫和微丝蚴。

关键词 呋喃嘧酮; 棉鼠丝虫; 微丝蚴; 急性死虫脓肿。

呋喃嘧酮为有效抗丝虫药, 它不仅对棉鼠丝虫及马来丝虫感染均有明显疗效⁽¹⁾, 而且在临床试治班氏丝虫病时, 亦观察到病人血微丝

蚴迅速降低和死虫结节形成。我们观察呋喃嘧酮对棉鼠胸腔内棉鼠丝虫形态组织学的影响。

材料和方法

呋喃嘧酮由上海医药工业研究院提供, 用 1% 西黄蓍胶配成混悬液。

选用感染 135-173 d、血微丝蚴密度为 $101-458 \text{ 条/mm}^3$ 的阳性棉鼠 8 只。其中 7 只

1980 年 1 月 2 日收稿 1981 年 4 月 18 日修回
本项研究得到联合国开发总署/世界银行/世界卫生组织热带病研究培训特别规划的支持

灌胃(ig)呋喃嘧酮混悬液 15 mg/kg , qd $\times 7\text{ d}$, 并在给药 3 d 后次日及停药后 1, 3, 7 及 23 d, 每次解剖棉鼠 1-2 只。将胸腔内取出的丝虫, 先置于生理盐水中观察成虫的活动力和形态学的变化; 后用 10% 中性福尔马林固定, 制作连续切片, 用 H-E 染色后观察虫体变化。

结 果

肉眼观察 给药 3 d 后次日, 棉鼠胸腔内的棉鼠丝虫仍能活泼地扭动。停药后第 1 d, 均缠结成团, 大部♂虫及少数♀虫示有微弱活动力, 余均松弛不动, 体表粗糙, 部分虫体已被纤维囊膜包围。第 3 d 后, ♀虫均不动, 被纤维囊膜围绕的虫体数明显增加。第 7 d 后, 棉鼠胸腔内出现很多乳黄色麦片样大小死虫结节, 但仍见个别♂虫有微弱活动。第 23 d 后, 部分死虫结节已与棉鼠胸壁发生紧密粘连。

组织学观察 寄居于棉鼠胸腔内的棉鼠丝虫的组织学改变, 主要如下:

1. 角皮 停药后第 3 d, 棉鼠胸腔内的成虫角皮开始出现肿胀破裂, 并有炎细胞粘附其上(图 1A)。第 7 d 后, 则有大量炎细胞侵入。

2. 体肌 停药后第 1 d, 丝虫体肌模糊, 第 3 d 出现大小不等的空泡, 第 7 d 后有大量炎细胞进入虫体肌层。

3. 体腔 给药 3 d 后次日, ♀虫的体腔出现明显水肿(图 1B)。第 7 d 后则更为严重, 并引起体腔内所有脏器的移位或变形。但这种病变则始终未在同时期的♂虫体腔内查见。

4. 消化器官 给药 3 d 后次日, ♀虫肠管上皮细胞首先发生肿胀, 管腔粗糙不平。停药后 1-3 d, 食道及肠管均弯曲变形, 组织结构模糊, 腔内充满伊红染色的渗出物, 食道腺性上皮及肠管上皮细胞均有核红染及坏死脱落。

5. 生殖器官

1) 卵巢 给药 3 d 后次日, 卵巢出现结构模糊, 并有卵母细胞的核浓缩和崩裂。停药后第 1 d, 还见卵巢出现凝固性坏死灶。

2) 子宫 给药 3 d 后次日, 子宫上皮细胞

迅即出现空泡样变化, 腔内的虫卵、胚胎及微丝蚴亦均显示不同程度的变性或坏死(图 1C), 但其中以胚胎的变化为最显著。停药后 1-3 d, 宫腔内的微丝蚴发生了明显的凝固性坏死变化(图 1D)。第 7 d, 亦在♀虫的阴道内发现有崩裂坏死的微丝蚴(图 1E)。

3) 睾丸 停药后 1-3 d, 精母细胞显示核浓缩或崩裂。第 7 d 后, 睾丸内各发育期细胞均明显离散, 并出现坏死变化。

经药物作用的棉鼠丝虫成虫输卵管、阴道、输精管及精囊腺等组织, 均未观察到明显的病理损害。

除上述变化外, 还在停药后第 3 及 7 d 的棉鼠胸腔内发现有大量♀虫及♂虫急性死虫脓肿及死虫肉芽肿形成(图 1F、1G)。此外, 亦在停药后 1-3 d 的棉鼠胸腔渗出物内查见有大量被炎细胞及纤维蛋白紧密包围的死亡微丝蚴(图 1H)。

讨 论

对棉鼠丝虫形态组织学的动态变化过程观察结果表明, 呋喃嘧酮杀虫效果首先表现在对♀虫子宫内虫卵、胚胎及微丝蚴的破坏作用上, 特别是胚胎期对该药的作用尤为敏感。接着是棉鼠胸腔内出现成虫死虫结节。这种规律性的变化与临床治疗班氏丝虫病时所观察到的结果颇为一致, 提示该药对某些人类丝虫的作用方式可能与对棉鼠丝虫的相似。

组织学的变化有力说明, 该药对棉鼠丝虫的成虫作用较为迅速, 具有极其强烈的杀虫作用, 确为目前治疗丝虫病主药海群生的作用所不及。我们发现经呋喃嘧酮作用的♀虫, 其体腔很快出现显著水肿, 并随着给药次数的递增而日益加重。这种组织病理变化始终未在♂虫中观察到, 亦未见在其它有关抗丝虫药的文献中提及, 可能具有重要的意义。在应用呋喃嘧酮治疗时, 似可作为解释♀虫较易死亡的病理形态学基础之一。

应用该药治疗后, 不仅♀虫子宫内的微丝

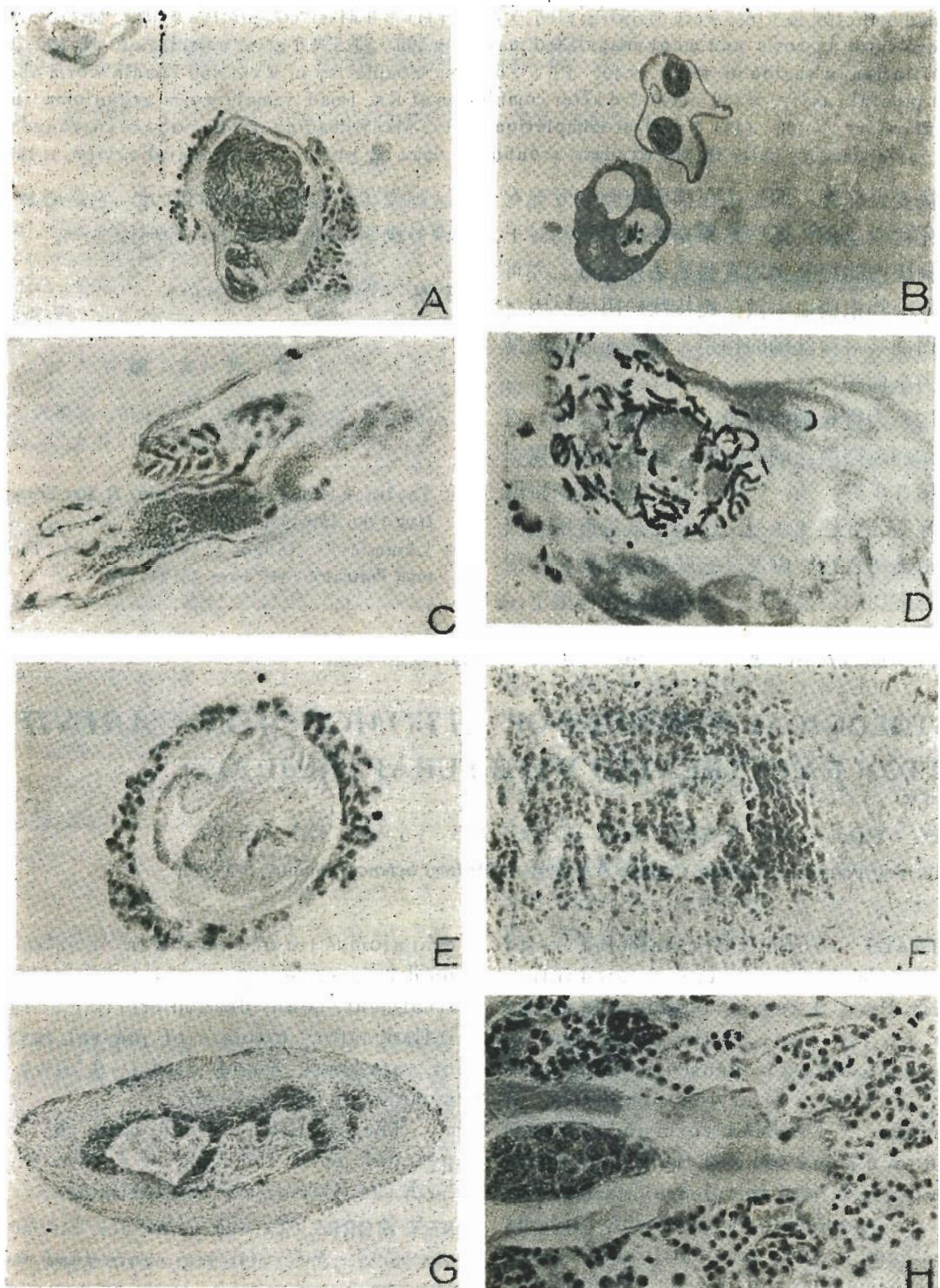


图 1. *Litomosoides carinii* in cotton rats ig furapyrimidone 15 mg/kg, qd × 7d. H-E stain.
 (A) 3 d after completion of Rx. Damaged cuticle of ♀ worm was adhered by many inflammatory cells. $\times 200$ (B) 3 d after initiation of Rx. Exudate in body cavity of ♀ worm, hazy ovary and oocyte karyopyknosis, $\times 200$ (C) 3 d after initiation of Rx. Vacuolization in epicytes of uteri,

Ova and embryos in uteri were disintegrated. $\times 400$ (D) 3 d after completion of Rx. Microfilariae in uteri show necrosis and many coagulated masses. $\times 400$ (E) 7 d after completion of Rx. Dead microfilariae in vagina of worm. $\times 400$ (F) 3 d after completion of Rx. Dead female worm abscess in rat pleural cavity. $\times 400$ (G) 7 d after completion of Rx. Dead female worm granuloma in rat pleural cavity. $\times 100$ (H) 7 d after completion of Rx. Many dead microfilariae are surrounded by many inflammatory cells in the exudate around the dead ♀ worms in rat pleural cavity. $\times 400$

蚴很快变性坏死，而且还在棉鼠胸腔内发现有大量死亡微丝蚴。这些结果充分说明该药对子宫及胸腔内的微丝蚴均有强烈杀死作用，亦可能是使动物末稍血中微丝蚴持续转阴的原因之一。因而其对微丝蚴的作用，显然亦远较海群生的为全面和彻底。

胚胎为微丝蚴的前身，其发育与夭折，直接关系到血内微丝蚴的密度。我们发现棉鼠在服药第3d后，其胸腔内♀虫子宫中的胚胎迅速出现明显变性或坏死，这与文献报道用金属或喹啉类化合物⁽²⁾以及其它呋喃类药物⁽³⁾作用后所观察到的结果相似。在有效药物作用下，

这种变化具有相当重要的意义，它是导致血中微丝蚴明显减少乃至消失的原因之一。

致谢 蒋武曾同志协助显微摄影

参 考 文 献

- 席裕瑞、杨元清、杨惠中、徐裕信、郭惠芳、聂晋华、刘和香. 中国药理学报 1980年9月, 1(1): 56
- Taylor AER, Terry RJ. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1960 Jan; 54(1):33
- Lämmler G, Sänger I, Wegerhof PH. *Tropenmed Parasitol* 1978 Jun; 29(2):178

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Dec; 2(4): 285—288

HISTOLOGICAL CHANGES OF *LITOMOSOIDS CARINII* IN COTTON RATS TREATED WITH FURAPYRIMIDONE

YANG Yuan-qing, YANG Hui-zhong, XU Yu-xin, XI Yu-rui
(Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai 200025)

ABSTRACT Cotton rats infected with *Litomosoides carinii* were treated intragastrically with furapyrimidone 15 mg/kg daily for 7 d. Some of the adult filariae were encapsulated by dense fibrinous membrane 1—3 days after the completion of treatment. The dead worm nodules were found on d 7 and some of them were found adhering firmly to the pleural wall on d 23 after the completion of treatment. Edema of the body cavity, degeneration of ovary, and deformation and degeneration of the ova, embryos and microfilariae in the uteri of female worms were seen as early as on d 4 after the initiation of treatment. A great many dead worm abscesses or

granulomas formed on d 3 in females and on d 7 in males after the completion of treatment. Many dead microfilariae in the inflammatory exudate of pleural cavities of rats were found on d 1—3 after the completion of treatment.

The results indicate that the furapyrimidone is the drug of choice to kill both the filariae and microfilariae.

KEY WORDS furapyrimidone; *Litomosoides carinii*; microfilaria; acute dead worm abscess

This investigation received support from the UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases.