

# 呋喃嘧酮对棉鼠丝虫作用的组织化学观察

杨元清 杨惠中 (中国医学科学院寄生虫病研究所, 上海 200025)

**提要** ig 呋喃嘧酮 15 mg/kg/d 治疗感染棉鼠 3 d, 其胸腔内棉鼠丝虫成虫体内某些部位的糖原、RNA、DNA、硷性蛋白质、蛋白质结合的 $\alpha$ -氨基、蛋白质结合的酪氨酸、色氨酸、组氨酸及巯基、酚类物质、ATP 酶及 AKP 活力均出现减少或减弱, 而 ACP 活力却明显增强。♀虫子宫及棉鼠胸腔内微丝蚴的某些组织化学组成亦发生类似变化。7 d 后, 成虫及微丝蚴体内的上述变化更为显著。停药后 1 周, 仍未见有所恢复。

**关键词** 呋喃嘧酮; 棉鼠丝虫; 糖原; 核糖核酸; 脱氧核糖核酸; 酸性磷酸酶

以往, 我们从形态组织学方面证实了呋喃嘧酮具有迅速而强烈的杀棉鼠丝虫成虫及微丝蚴的作用<sup>(1)</sup>, 为了进一步了解该药对棉鼠丝虫组织机能的影响, 因而对经药物作用后不同时期棉鼠丝虫的组织化学变化进行了观察。

## 材 料 和 方 法

**药物来源** 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。

**动物、给药方法及解剖** 选择感染棉鼠丝虫 132—142 d, 血微丝蚴密度为 113—754 条/mm<sup>3</sup> 之棉鼠 9 只。其中 2 只作为感染对照, 7 只 ig 呋喃嘧酮 15 mg/kg/d qd × 7 d。于给药 3 及 7 d 后次日及停药后一周, 分别解剖 3,

2 及 2 只。

**组织化学观察内容** 由棉鼠胸腔内取出棉鼠丝虫成虫, 按常规制成厚度为 7—10  $\mu$ m 的切片后, 按 Hotchkiss PAS 法显示糖原; Brachet 的甲基绿-派若宁法显示 RNA; Feulgen 法显示 DNA; Mazia 溴酚蓝水溶液法显示硷性蛋白质; 茚三酮-Schiff 反应显示蛋白质结合的 $\alpha$ -氨基; Danielli 的偶联四氮法显示蛋白质结合的酪氨酸、色氨酸及组氨酸; Chévremont 等的铁氰化物法显示巯基; Lillie 的重氮盐法, Gomori 的六亚甲四胺银法显示酚类物质; Padykula 及 Herman 的钙法显示 ATP 酶; Gomori 的钙-钴法及硫化铅法分别显示 AKP 及 ACP。用光学显微镜观察经药物作用后虫体的上述组织化学变化, 并在同一染缸内进行组织化学反应的正常棉鼠丝虫作对照。

## 观 察 结 果

**糖原** 感染鼠在 ig 3 d 后, 部分♀虫及少

---

1981年9月26日收稿 1982年3月19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部分支持

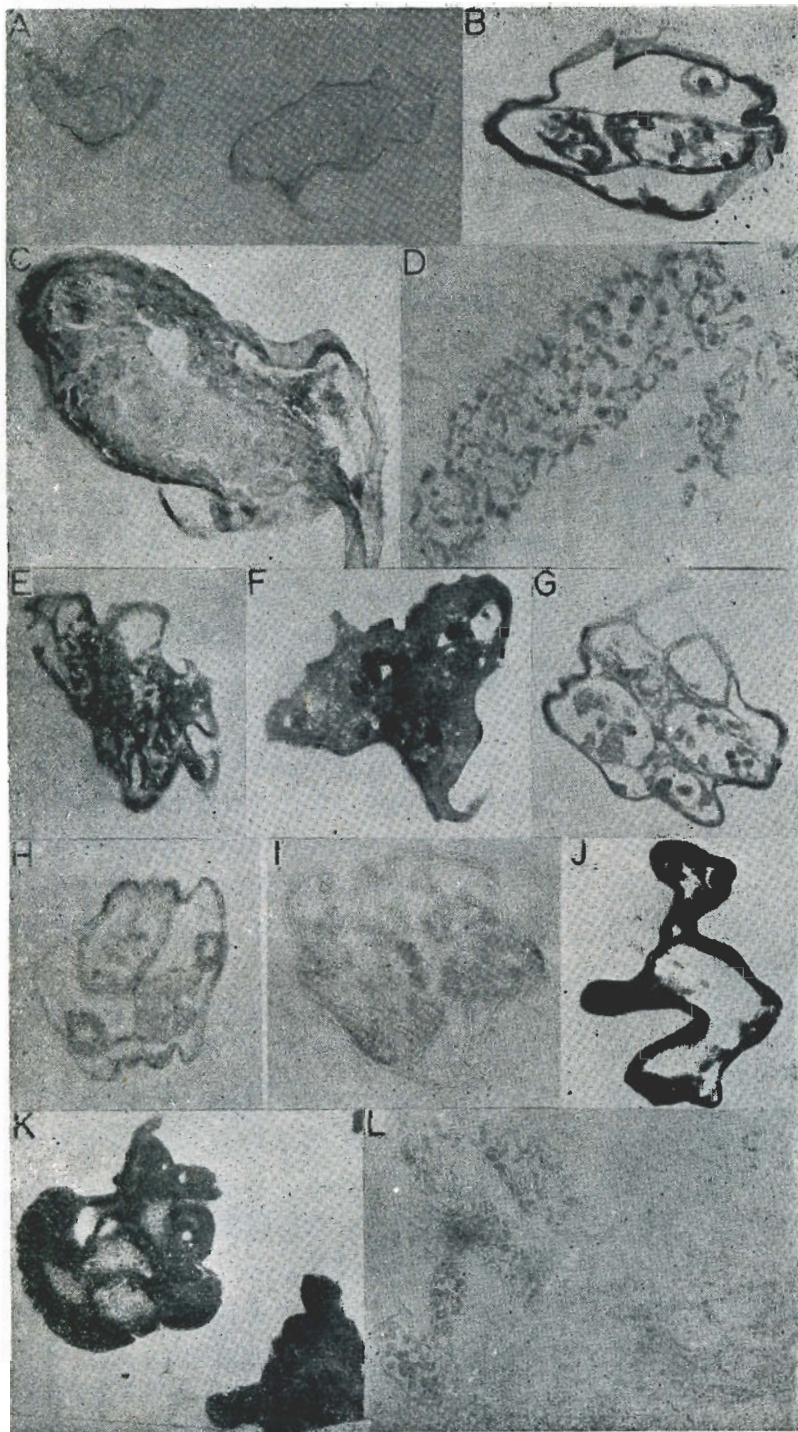


Fig 1. Histochemical changes of *Litomosoides carinii* in cotton rats treated with furapyrimidone 15 mg/kg/d  $\times$  3-7 d.

(A) 7 d. Glycogen in coelomyarian musculature of ♀ worms disappeared completely. PAS method (Hotchkiss)  $\times$  200.

(B) 3 d. RNA in ova and embryos in uteri decreased. Methyl green-pyronin (Brachet)  $\times$  400.

(C) 7 d. RNA in ova, embryos and microfilariae in uteri markedly decreased. Methyl green-pyronin (Brachet)  $\times$  400.

(D) 3 d. DNA in ova, embryos and microfilariae in uteri markedly decreased or almost disappeared. Feulgen reaction  $\times$  400.

(E) 3 d. Content of alkaline protein in ova and embryos in uteri decreased. Bromphenol blue method (Mazia)  $\times$  400.

(F) 7 d. Alkaline protein in coelomyarian musculature, ova and embryos in uteri markedly decreased. Bromphenol blue method (Mazia)  $\times$  400.

(G) 3 d. Protein-bound  $\alpha$ -amino groups in ova and embryos in uteri markedly decreased, some of them almost disappeared. Ninhydrin-Schiff reaction  $\times$  400.

(H) 3 d. Protein-bound SH groups in ovary, ova and embryos in uteri markedly decreased or almost disappeared. Chévrement method  $\times$  400.

(I) 3 d. AKP activity in cuticle of filariae disappeared completely. Ca-Co method (Gomori)  $\times$  400.

(J) 7 d. ACP activity of ♀ worms markedly increased.

Lead sulfide method (Gomori)  $\times$  400.

(K) 7 d. Phenol substance in ova and embryos in uteri markedly decreased or almost disappeared. Methenamine silver reaction (Gomori)  $\times$  400.

(L) 3 d. ATPase activity in coelomyarian musculature of filariae and microfilariae in uteri disappeared completely. Calcium method (Padykula-Herman)  $\times$  200.

数♂虫体肌糖原明显减少,少数♀虫的则完全消失,子宫内微丝蚴体内的糖原颗粒亦出现类似变化。ig 7 d后,多数♀虫及部分♂虫体肌糖原显著减少或完全消失(图 1 A)。微丝蚴体内的亦均基本消失,子宫及阴道肌层内的糖原均变为阴性。

**RNA** ig 3 d后,丝虫体肌的RNA减少,尤以♀虫的较为明显。其子宫内虫卵及胚胎颗粒内和微丝蚴体核内的RNA亦显示不同程度的减少(图 1 B)。ig 7 d后,♀、♂虫体肌内的RNA均明显减少,部分♀虫则基本消失。♂虫睾丸内各发育期细胞胞浆内的RNA开始出现减少。子宫内崩裂或融合的虫卵,胚胎及微丝蚴内的RNA均基本或完全消失(图 1 C)。

**DNA** ig 3 d后,♀虫子宫中部分虫卵、胚胎及微丝蚴出现崩裂,其颗粒及体核内的DNA明显减少或基本消失(图 1 D)。棉鼠胸腔渗出物内崩裂的微丝蚴体核内亦见有类似变化,ig 7 d后,子宫内虫卵、胚胎及微丝蚴内的DNA均基本或完全消失。

**碱性蛋白质** ig 3 d后,子宫内崩裂虫卵及胚胎颗粒内和微丝蚴体核内的碱性蛋白质均有所减少(图 1 E)。ig 7 d后,多数崩裂及融合的虫卵及胚胎内的碱性蛋白质均基本消失(图 1 F)。

**蛋白质结合的α-氨基** ig 3 d后,♀虫子宫中虫卵及胚胎颗粒内及微丝蚴体核内的蛋白质结合的α-氨基均明显减少,崩裂者则基本消失(图 1 G)。ig 7 d后,子宫内虫卵、胚胎及微丝蚴以及棉鼠胸腔渗出物内微丝蚴内的蛋白质结合的α-氨基均基本消失。

**蛋白质结合的酪氨酸、色氨酸及组氨酸** ig 3 d后,♀虫子宫内崩裂虫卵及胚胎颗粒内及微丝蚴体核内的蛋白质结合的酪氨酸、色氨酸及组氨酸均呈不同程度的减少。ig 7 d后,♂虫睾丸内各发育期细胞蛋白质结合的酪氨酸、色氨酸及组氨酸开始出现减少,而子宫内崩裂或融合的虫卵、胚胎及微丝蚴内的则明显减少。

**蛋白质结合的巯基** ig 3 d后,♀虫子宫内虫卵及胚胎颗粒内及微丝蚴体核内的蛋白质结合的巯基均出现明显减少,崩裂及融合的均基本消失,卵细胞内的亦显著减少(图 1 H)。ig 7 d后,♂虫睾丸各发育期细胞内蛋白质结合的巯基亦出现减少。而胸腔渗出物内崩裂的微丝蚴内巯基则基本消失。

**酚类物质** ig 3 d后,♀虫子宫中虫卵内的酚类物质,仅崩裂者出现明显减少,ig 7 d后,崩裂及融合的虫卵增多,致子宫内酚类物质明显减少或基本消失(图 1 K)。但丝虫体肌内酚类物质,未观察到显著的变化。

**ATP酶** ig 3 d后,多数♀虫体肌的ATP酶活力减弱,子宫内虫卵及胚胎颗粒内及微丝蚴体核内的亦出现类似变化(图 1 L)。崩裂者几乎消失。ig 7 d后,丝虫体肌及子宫内虫卵、胚胎及微丝蚴内的ATP酶活力均基本或完全消失。

**AKP** ig 3 d后,丝虫角皮的AKP活力迅速减弱或消失,子宫内崩裂及融合虫卵及胚胎颗粒内及微丝蚴体核内的亦见明显减弱(图 1 I)。ig 7 d后,棉鼠丝虫角皮内的AKP活力基本消失,子宫内虫卵、胚胎及微丝蚴内的亦见有类似变化。

**ACP** ig 3 d后,丝虫角皮内的ACP活力明显增强,ig 7 d后,虫体的酶活力剧增(图 1 J)。部分虫体内部结构,几乎全被ACP的酶反应颗粒所掩盖。子宫内微丝蚴的酶活力亦出现显著增强。

停药后1周,残存棉鼠丝虫体内的组织化学组成仍未恢复正常。

## 讨 论

经呋喃啉酮作用后,成虫角皮内的AKP活力迅速减弱。文献报道广东管圆线虫及犬恶丝虫都通过其体壁来摄取宿主体内葡萄糖<sup>(2)</sup>;现有的知识认为寄生蠕虫角皮内的AKP与虫对宿主体内葡萄糖的吸收、利用和转运有关<sup>(3,4)</sup>。因此,AKP活力的减弱,必然使丝虫的上

述功能受到抑制,从而导致其体内糖原合成明显减少。此外,在虫体糖原减少及 ATP 酶活力减弱的同时,亦观察到虫的活动显著减弱,这种反映丝虫能量耗竭的变化,显然与虫的死亡有密切关系。值得注意的是,经该药作用后,丝虫体内 ACP 的活力却有明显增强。应用 Neguvon 及噻苯咪唑治疗小鼠旋毛虫病<sup>(5)</sup>以及吡喹酮治疗小鼠日本血吸虫病时<sup>(6)</sup>,亦观察到虫体有类似变化。一般认为 ACP 为溶酶体的指示酶,并具有自溶酶的作用<sup>(7)</sup>。棉鼠丝虫出现的上述变化,很可能是药物促使其体内溶酶体释放大量 ACP 而引起虫体迅速自溶变性的结果。受到吡喹酮作用的♀虫,其体内组织化学极为显著的变化之一是子宫内虫卵、胚胎及微丝蚴的 DNA、RNA 及蛋白质含量均迅速减少或消失,尤以胚胎内的变化为最显著。这与应用金属类及双异喹啉化合物<sup>(8)</sup>治疗感染棉鼠丝虫的棉鼠以及吡喹酮<sup>(9)</sup>治疗感染棉鼠丝虫的纳塔耳乳鼠时♀虫子宫内胚胎组织学的变化较为吻合,表明很可能与发育期胚胎体内合成代谢较为旺盛的蛋白质,特别是核蛋白对吡喹

啉酮的作用较为敏感有关。残存丝虫的上述变化,在停药后 1 周仍未见到恢复,说明该药对虫组织化学的影响较为持久。

**致谢** 徐裕信同志参加部分技术工作,於永和同志协助显微摄影。

### 参 考 文 献

- 1 杨元清、杨惠中、徐裕信、席裕瑞. 中国药理学报 1981 年 12 月; 2(4):285
- 2 Maki J, Yanagisawa T. *J Helminthol* 1980 Mar; 54(1):39
- 3 Roger WP. *Nature* 1947 Mar 15; 159(4037):374
- 4 Fripp PJ. *Comp Biochem Physiol* 1967 Dec; 23(3):893
- 5 Kozar Z, Zarzycki J, Seniuta R, Martynowicz T. *Exp Parasitol* 1967 Oct; 21(2):173
- 6 杨元清、杨惠中、肖树华、邵葆若、汤雪明、朱建国、张蕙心. 中国医学科学院学报 1979 年 9 月; 1(1):7
- 7 Bogitsh BJ, Shannon WA. *Exp Parasitol* 1971 Apr; 29(2):337
- 8 Taylor AER, Terry RJ. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1960 Jan; 54(1):33
- 9 Lämmler G, Sängler I, Wegerhof PH. *Tropenmed Parasitol* 1978 Jun; 29(2):178

*Acta Pharmacologica Sinica* 1982 Dec; 3 (4) : 276—279

## HISTOCHEMICAL STUDIES ON THE EFFECT OF FURAPYRIMIDONE ON *LITOMOSOIDES CARINII* IN COTTON RATS

YANG Yuan-qing, YANG Hui-zhong

(Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai 200025)

**ABSTRACT** Cotton rats infected with *Litomosoides carinii* were treated intra-gastrically with furapirimidone 15 mg/kg/d × 7 d. The histochemical changes of the worms were observed.

The contents of glycogen, RNA, DNA, alkaline protein, protein-bound α-amino groups, protein-bound tyrosine, tryptophan, histidine, SH groups, phenol substance, the activities of ATPase and AKP in the filariae or microfilariae showed a decrease 3 d after the initiation of treatment. Some of them were markedly

decreased or even disappeared 7 d after the initiation of treatment. On the contrary, the activity of ACP was higher than that in the control.

There was no recovery even 7 d after the completion of the treatment.

**KEY WORDS** furapirimidone; *Litomosoides carinii*; glycogen; RNA; DNA; acid phosphatase

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