

蒿甲醚对日本血吸虫及其虫卵的作用*

乐文莉 尤纪青 梅静艳 (中国医学科学院寄生虫病研究所**, 上海 200025)

提要 感染小鼠 1 次 ig 蒿甲醚混悬液 300 mg/kg 后 12 h, 其体内血吸虫即出现明显的肝移; 服 2 次后 3 d, 虫体肝移率达 95%, ♀虫全部肝移, ♀虫的生殖器官明

1983年1月27日收稿 1983年3月16日修回

* 本项研究得到联合国开发计划署/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。

** 世界卫生组织疟疾、血吸虫病、丝虫病合作中心,

显损伤。如 sc 蒿甲醚油剂 100 mg/kg/d × 3, 在给药 2 次后, 仅出现 29% 的两性虫肝移; 治毕后 7 d, 虫体的肝移率高达 100%。混悬液和油剂组小鼠, 分别在治毕后 3 和 6 d 在肝内查见 ♀ 虫死虫片段。肝内卵谱观察表明, 蒿甲醚无直接杀灭血吸虫卵作用, 肝卵毛蚴孵化在治毕后 24 d 才全部转为阴性。

关键词 日本血吸虫; 蒿甲醚; 酚酶; 卵发生

蒿甲醚对动物血吸虫病有较好疗效⁽¹⁾。本文观察给药后小鼠体内虫体以及虫卵的变化。

方法和结果

小鼠每只感染 48-52 条或 80-120 条血吸虫尾蚴,于感染后 31-40 d 进行试验。蒿甲醚混悬液用 1% 西黄蓍胶配制, ig; 油剂用茶子油配制, sc。

血吸虫的肝移 给感染小鼠 ig 蒿甲醚混悬液 300 mg/kg/d × 2 治疗后,于不同时间解剖,每次 3-4 鼠(个别为 2 鼠),观察虫体在肝脏和肠系膜静脉内的分布情况。结果 1 小鼠于服药 1 次后 12 h,虫体开始移向肝脏,肝移率为 36.8%;服药 2 次后 3 d 为 95.2%,♀虫全部肝移,并开始在肝内查见♀虫死虫片段;6 和 8 d,残留的♂虫开始陆续返回肠系膜静脉,肝移♀虫几乎完全被纤维组织包围或解体,每鼠检获活虫数分别为 $7.3 \pm (\text{SD}) 2.5$ 和 8.0 ± 0.8 ,对照组为 20.2 ± 2.8 ($p < 0.01$);11 d,在肠系膜静脉内开始查见返回的个别残存的♀虫;11-17 d 残存的两性虫体大部分均已返回肠系膜静脉。sc 油剂 100 mg/kg/d 2 次后 24 h,有 29% 的两性虫移至肝脏;3 次后 5 d,肝移率为 97.4%,♀虫全部肝移;6 d,在肝内查见♀虫死虫片段;7 d,♂虫亦全部肝移;14 d,在肠系膜静脉内查见个别返回的♀虫,同时尚有 70% 以上的两性虫滞留在肝内;19-29 d,大部份虫已返回肠系膜静脉(图 1)。

血吸虫的形态变化 给感染小鼠 1 次 ig 蒿

甲醚混悬液 300 mg/kg 后,于不同时间解剖,自体内取虫分别作活体和硼砂卡红染色观察。结果发现两性血吸虫经药物作用后逐渐出现挛缩。在药后 1-2 d,虫体稍呈缩短;5-11 d,♀、♂虫的长度分别为对照虫的 2/3 至 1/2 和 3/4 至 2/3。服 2 次后 2 d,♀虫子宫内虫卵明显减少,且出现变性虫卵;3-5 d 肠管色素减少,大部分♀虫子宫内无虫卵,卵巢日形缩小,卵巢与卵黄腺结构疏松、模糊,部分♀虫后端膨大、边缘粗糙或边缘缺损,出现明显损伤,且有白细胞粘附着。治后 7 d,部分♂虫睾丸出现较明显的疏松,虫体边缘粗糙不平,也见有白细胞粘附着。11-14 d,少量未被杀死的返回肠系膜的♀虫生殖器官逐渐恢复正常,并在子宫内开始出现少量正常虫卵。

♀虫子宫内虫卵和卵黄细胞的酚酶反应

将感染小鼠 ig 蒿甲醚 300 mg/kg/d × 2 后不同时间解剖、取虫,用对甲酚温育法⁽²⁾作整体虫染色,观察♀虫子宫内虫卵卵壳和卵黄细胞颗粒球的酚酶反应,并与正常对照虫作比较。结果,治毕后 1-2 d,虫卵和卵黄细胞的酚酶反应与对照虫相似,均呈棕红色强阳性反应;3-4 d,肝移♀虫子宫内或无虫卵、或仅含有少量变性虫卵。粘连成棒状或凝结成团块状的变性虫卵的卵壳酚酶反应均明显减弱或阴性,而卵黄细胞的酚酶反应仅稍减弱。治后 11-14 d,个别返回肠系膜静脉内的♀虫子宫内已形成虫卵的酚酶反应又呈阳性,而卵黄细胞则呈强阳性反应。对照虫的虫卵卵壳和卵黄细胞始终呈强阳性反应。

对肝脏内虫卵卵谱的影响 小鼠于感染血吸虫尾蚴后 40 d, ig 蒿甲醚混悬液 300 mg/kg/d × 2 后,于不同时间解剖,每次剖杀 3 鼠,每鼠取 2-3 小块肝组织压片,在光学显微镜下作卵谱检查。按文献⁽³⁾将虫卵分期计数。并取 1 只未治疗的感染鼠作对照。结果,治毕 d 1-3,肝组织的卵谱与对照组的相仿;d 7-14,第 I 期虫卵消失,II 期逐渐减少,而 III 和 IV 期逐渐增多;d 21-28, I、II 期虫卵消失,III 期减少

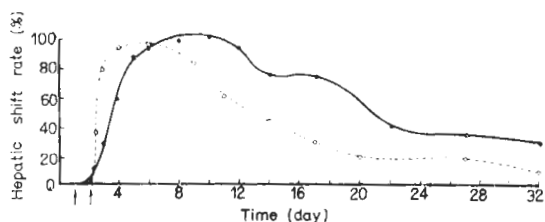


Fig 1. Hepatic shift rate of bisexual schistosomes in mice treated with artemether suspension 300 mg/kg/d × 2 orally (○) or the oil preparation 100 mg/kg/d × 3 subcutaneously (●)

Tab 1. Changes of oogram and hatching of the ova in liver of infected mice treated orally with artemether suspension 300 mg/kg/d × 2 d

Days	Drug*	% of ova in 4 stages in liver**				No. of ova/mouse	Miracidia hatched from ova in liver***
		I	II	III	IV		
1	-	5.9	42.2	48.7	3.3	768	+++
	+	7.3	55.9	32.5	4.3	653	+++
3	-	7.1	57.6	28.8	6.5	920	+++
	+	5.7	52.4	33.5	8.4	702	+++
7	-	6.2	50.6	30.9	12.3	731	+++
	+	0	54.5	31.9	13.6	668	+++
14	-	4.5	34.8	51.4	9.3	891	+++
	+	0	19.7	64.4	15.9	553	+++
21	-	4.8	18.6	52.7	23.9	748	+++
	+	0	0	3.9	96.1	670	+
28	-	3.6	26.9	21.5	48.0	836	+++
	+	0	0	0.9	99.1	678	-

* - : Control n = 1, + : Treated n = 3. ** Stage I, Earliest and vacuous stage, II, Developmental stage, III, Mature stage, IV, Degenerative stage or dead. *** - : 0, + : 1-10, ++ : 11-20, +++ : >20

而IV期相应增多(表1)。

对肝脏内虫卵孵化的影响 将上述小鼠的肝组织用眼科镊充分撕碎后,放在250 ml的三角烧瓶内,加入冷开水,置于36-37℃恒温箱内孵化。孵出的毛蚴数记录为“-”无毛蚴;“+”1-10只毛蚴;“++”11-20只毛蚴和“+++”20只以上毛蚴。结果,在给药后20 d以内,治疗鼠肝卵孵化的毛蚴数与对照组的相似,均为“+++”。在治毕后21 d,被检3鼠肝卵孵出的毛蚴数分别为3、5和8只,较对照鼠的“+++”明显减少。其后,治疗鼠的毛蚴数逐渐减少,治毕后24-28 d,肝卵孵化全部转为阴性,而对照鼠始终为“+++”(表1)。

讨 论

蒿甲醚与其母体青蒿素⁽⁴⁾相似,亦有明显

促使小鼠体内血吸虫肝移的作用,且对♀虫的作用较♂虫早而明显。小鼠ig蒿甲醚混悬液后,虫体出现肝移的时间较油剂sc为早,但油剂对虫体的作用则较前者持久,即大部分虫体在肝内滞留时间较长。此可说明油剂的杀虫率较混悬液为高⁽¹⁾。本结果与蒿甲醚混悬液和油剂在小鼠和家兔等动物体内吸收、分布、排泄和代谢过程相符合⁽⁶⁾。

参 考 文 献

- 1 乐文菊、尤纪青、杨元清、梅静艳、郭惠芳、杨惠中、张超威. 药学学报 1982; 17:187
- 2 何毅勋、杨惠中. 动物学报 1973; 19:1
- 3 刘绍沧. 中华医学杂志 1956; 42:7
- 4 陈德基、傅丽芳、邵萍萍、吴凤招、范崇正、舒晔、任翠仙、盛湘玲. 同上 1980; 60:422
- 5 杨启超、甘俊、刘忠敏、范剑虹、孙振荣. 广西医学院学报 1981; (3):8

EFFECTS OF ARTEMETHER ON *SCHISTOSOMA JAPONICUM* ADULT WORMS AND OVA*

YUE Wen-ju, YOU Ji-qing, MEI Jing-yan

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

ABSTRACT Three days after the intragastric gavage of artemether suspension 300 mg/kg/d \times 2, 95% of schistosomes shifted to the liver. The majority of the survived worms returned to the original habitat on d 11-17. When the oil preparation of artemether was injected sc 100 mg/kg/d \times 3, 100% worm shifted to liver on d 7, and 74% of worms still remained in liver on d 14. The majority of the worms returned to the portal-mesenteric vein 19-29 d after cessation of the medication. Marked damage of the worms, especially severe interference in reproductive organs of female worms was seen. Ova were absent or degenerated, if any, in the

uteri on d 3-5, while normal ova were detected again on d 11 after the gavage of artemether suspension.

Oogram examination revealed that artemether exhibited no action on the ova. The hatching of the ova in liver was continually positive within 23 d after the medication.

KEY WORDS *Schistosoma japonicum*; artemether; phenolase; oogenesis

*Partial financial support was received from UNDP/World Bank/WHO TDR.

**WHO Collaborating Center for Malaria, Schistosomiasis and Filariasis.