

## 吡喹酮对小鼠皮肤内日本血吸虫童虫作用的组织学观察\*

杨元清 杨惠中 张超威 (中国医学科学院寄生虫病研究所\*\*, 上海 200025)

**提要** 小鼠 ig 吡喹酮 300 mg/kg, 于感染尾蚴后 2 h, 即在其皮肤内查见死亡童虫, 6-72 h, 死亡数明显增多。500 mg/kg 组小鼠, 于感染后 2-168 h 内, 未在小鼠皮肤内发现童虫切面, 但查见大量变性死亡尾蚴附着于小鼠皮肤角质层上。不给药感染小鼠皮肤表皮层内的酸性粘多糖均示有减少, 而给药感染组的却有所增加, 尤以 500 mg/kg 组小鼠的更为显著。

**关键词** 吡喹酮; 日本血吸虫; 童虫; 尾蚴; 皮肤; 酸性粘多糖

吡喹酮为目前治疗血吸虫病的首选药物。它不但能迅速杀死成虫<sup>(1)</sup>, 和明显抑制血吸虫

虫卵肉芽肿的形成和发展<sup>(2)</sup>, 而且还有杀死血吸虫童虫的作用(乐文菊, 个人联系, 1982年6月)。但迄今为止, 尚未见有关吡喹酮对血吸虫童虫作用的组织学观察资料报道。为此, 我们对感染前 ig 吡喹酮的小鼠皮肤内的童虫形态和酸性粘多糖的变化, 进行了观察。

### 材 料 和 方 法

**药物** 吡喹酮系本所药物化学研究室合成提供, 用含有 0.1% 的十二烷基磺酸钠的 1% 西黄蓍胶配成浓度为 3% 的混悬液, ig 吡喹酮 300 或 500 mg/kg × 1 次。

**动物** 体重为 18-22 g ♂ 小鼠, 剃净腹壁体毛。给药后 1.5-2.0 h, 在腹壁皮肤 1.5 ×

\*1983年3月29日收稿 1983年6月9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

0.5 cm 范围内感染日本血吸虫尾蚴 500-1000 条。感染后 2, 6, 24, 48, 72, 120, 及 168 h, 每次每组取 3-5 只小鼠, 颈部放血处死。

**组织学观察** 切取接种部位腹壁皮肤, 平贴于滤纸上, 经 10% 中性福尔马林固定, 石蜡包埋、制成厚度为 7  $\mu\text{m}$  的连续切片。分别用 H. E 及 Alcian 蓝染色, 观察童虫形态组织学及小鼠皮肤内酸性粘多糖的变化。另用正常及不给药感染的小鼠作对照。

## 结 果

### 血吸虫童虫的变化

1. 吡喹酮 300 mg/kg 组 感染后 2 h, 侵入小鼠真皮层内的部分童虫皮层出现肿胀、粗

糙、少数童虫体内的实质细胞显示核浓缩, 伊红深染或崩裂。此时, 皮下已查见死亡童虫, 其内部结构模糊, 皮层及肌层缺损破裂, 并有大量多核细胞为主的炎细胞围绕并紧附于皮层(图 1A), 部分中性粒细胞则已进入虫体体内(图 1B)。感染后 6 h, 小鼠的真皮层及皮下组织内的死亡童虫数明显增多, 虫体体内的实质细胞核明显浓缩(图 1C), 崩解(图 1D), 有的虫体明显崩解毁形而有中性粒细胞进入体内(图 1E), 个别死亡童虫则仅存残骸(图 1F)。感染后 24 h, 小鼠腹壁皮下组织内查见的死亡童虫除被大量炎细胞包围外, 且有巨噬细胞进入虫体体内(图 1G)。另外, 亦观察到停滞于皮肤棘细胞层内而刚脱尾的童虫, 其皮层上有多核

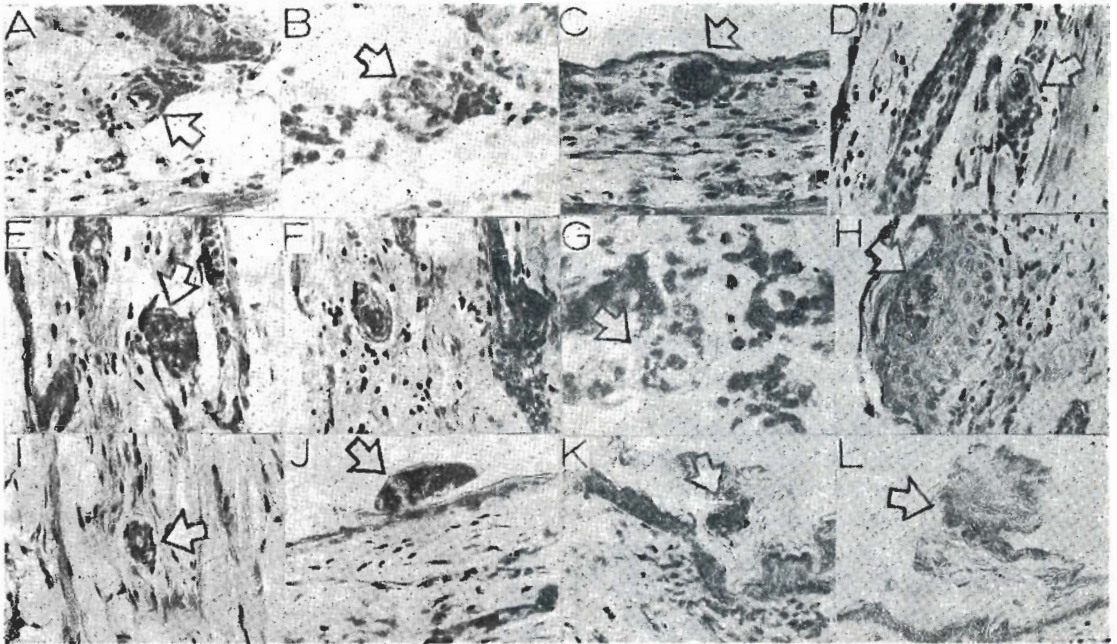


Fig 1. Mice given po praziquantel 300 mg/kg 1.5-2.0 h prior to infection with 500-1000 cercariae/mouse. H-E stain. (A, B) 2 h after infection. (A) Dead larva in hypodermis surrounded by many inflammatory cells. (B) Many neutrophils invading dead larva. (C-F) 6 h after infection. Dead larvae in skin showing pyknosis of parenchymal cells (C), karyorrhexis (D), disintegration (E) and remains of larva (F). (G, H) 24 h after infection. (G) Dead larva surrounded and invaded by inflammatory cells. (H) Neutrophils on the tegument of larva in stratum spinosum of epidermis. (I) Dead larva in abdominal muscle of the mouse showing inflammatory cells invasion. Mice given po praziquantel 500 mg/kg 1.5-2.0 h prior to injection with 500-1,000 cercariae/mouse. (J, K) 2 h after the infection. (J) Cercaria adhered closely to the stratum corneum of epidermis. (K) Disintegrated cercaria adhered to the stratum corneum of epidermis, a great number of inflammatory cells collected in dermis. (L) Coagulated necrosis of cercaria adhered to stratum corneum 168 h after infection.  $\times 400$  except B & G ( $\times 1800$ )

白细胞紧密附着,该处的真皮层内则有较多炎细胞聚集(图 1H)。感染后 48-72 h,小鼠真皮层及皮下组织内的童虫结构除少数尚属正常外,其余均已崩裂解体,虫周的炎细胞反应均较强烈。个别小鼠的腹壁肌层内查见有死亡童虫,其结构破坏,并有炎细胞进入虫体内(图 1I)。

2. 吡喹酮 500 mg/kg 组 感染后 2-168h,小鼠腹壁皮肤切片内未查见有侵入的童虫,但观察到角质层表面有零星或成群的尾蚴附着(图 1J),有的则已明显崩解(图 1K),有的则呈凝固性坏死(图 1L),相应部位的真皮层内有较多的炎细胞聚集。

不给药同时期感染的小鼠腹壁皮肤内的童虫,虫体皮层光滑,肌纤维及体内实质细胞的结构清晰、偶见个别虫周有零星淋巴细胞浸润,未发现虫体本身有任何组织学的变化。

**小鼠皮肤内酸性粘多糖的变化** 正常小鼠皮肤表皮角质层,棘细胞层及棘细胞间隙内均示有酸性粘多糖的存在,但在感染血吸虫尾蚴后 2-24 h,其皮肤上述部位的酸性粘多糖均呈现不同程度的减少。而先 ig 吡喹酮 300 mg/kg 组的小鼠,其皮肤表皮角质层、棘细胞层及棘细胞间隙内的酸性粘多糖含量均较正常小鼠的为丰富,尤以 500 mg/kg 组小鼠的增加更为显著。

## 讨 论

本文的观察结果表明,先服药后感染血吸虫尾蚴的小鼠皮肤内的童虫,其皮层的损伤和破坏均极严重,并有大量炎细胞粘附和侵入,童虫组织学的变化与经吡喹酮作用后的成虫酷

似<sup>(1,3-5)</sup>,首先表现在对虫体皮层的破坏方面。

皮肤内的酸性粘多糖(透明质酸)<sup>(6)</sup>,是一种细胞间的接合剂,它起着支持和加固组织的作用<sup>(7)</sup>。曼氏血吸虫尾蚴体内含有透明质酸酶<sup>(8-9)</sup>,并观察到尾蚴侵入部位的皮肤内蛋白-糖类复合物有明显的变化<sup>(10)</sup>。感染小鼠皮肤内酸性粘多糖的减少,很可能是曼氏血吸虫尾蚴体内透明质酸酶对小鼠皮肤内透明质酸去聚合作用的结果。至于日本血吸虫尾蚴体内是否存在透明质酸酶,迄今尚无定论,但根据小鼠皮肤内酸性粘多糖均明显增加的事实,提示吡喹酮似具有增加宿主体内酸性粘多糖的作用,这对加固皮肤的致密性,并增强屏障机能以防制尾蚴的侵入,可能具有一定的意义。

致谢 蒋武曾同志协助显微摄影

## 参 考 文 献

- 1 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; 1:7
- 2 杨元清、杨惠中、张超威. 待发表资料
- 3 肖树华、杨元清、舒荣生、王祖武. 动物学报 1981; 27:305
- 4 肖树华、戴志强、张荣泉、薛海筹、邵葆若. 药学报 1982; 17:498
- 5 肖树华、薛海筹、郭惠芳、杨惠中、邵葆若. 上海免疫学杂志 1981; 1:9
- 6 Meyer K, Chaffee E. *J Biol Chem* 1941; 138: 491
- 7 Lincicome DR. *Exp Parasitol* 1953; 2:333
- 8 Levine MD, Garzoli RF, Kuntz RE, Killough J. *J Parasitol* 1948; 34:158
- 9 Evans AS. *Exp Parasitol* 1953; 2:417
- 10 Lee CL, Lewert RM. *J Infect Dis* 1957; 101:287

## HISTOLOGICAL OBSERVATION ON THE EFFECTS OF PRAZIQUANTEL ON SCHISTOSOMULAE OF *SCHISTOSOMA JAPONICUM* IN MOUSE SKIN\*

YANG Yuan-qing, YANG Hui-zhong, ZHANG Chao-wei

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

**ABSTRACT** Histological observation was carried out in mice given intragastrically praziquantel 300 mg/kg 1.5-2.0 h prior to the exposure to 500-1000 cercariae/mouse. 2 h after the infection, swelling and damage appeared in the tegument of schistosomulae, of which the parenchymal cells showed pyknosis and karyorrhexis. Invasion of neutrophilic granulocytes was seen in some dead larvae in hypodermis. The number of dead larvae surrounded and invaded by many inflammatory cells was markedly increased both in dermis and hypodermis of the mice 6 h after the infection. All the dead larvae in the mouse skin were almost disintegrated 24-72 h after penetration. During the period of 2-168 h after the exposure to cercariae, no larvae were found in the skin of mice pretreated with a single oral dose of praziquantel 500 mg/

kg, while a great number of degenerated or necrosed cercariae was found adhered to the stratum corneum of the skin.

An increase in acid mucopolysaccharide in epidermis of the pretreated mice was detected when compared with the control mice.

These results suggest that praziquantel displays prophylactic and protective effects against *S. japonicum* in mice.

**KEY WORDS** praziquantel; *Schistosoma japonicum* schistosomulae; cercariae; skin; acid mucopolysaccharides

---

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

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