

五个抗疟药与吡喹酮的小鼠光毒性检测¹邵葆若、湛崇清、哈淑华 (中国预防医学中心寄生虫病研究所², 上海 200025)

提要 小鼠1次ig咯萘啶800 mg/kg与阿的平1500 mg/kg经紫外光(uv)照射24 h, 未见出现光毒反应。小鼠ig氯喹300-600 mg/kg, 喹哌549-1098 mg/kg, 硝喹26.7-53.5 mg/kg及吡喹酮2180-2500 mg/kg经照uv后有轻度光毒反应。

关键词 感光性病症; 咯萘啶; 氯喹; 阿的平; 喹哌; 硝喹; 吡喹酮

在抗疟药的毒性研究中曾发现有较强抗疟作用的喹啉甲醇类中的6,8-二氯-2-苯基- α -2-氮己环基-4-喹啉甲醇对动物和人有致光敏性^(1,2)。常用抗疟药氯喹于预防服药时亦曾出现光敏⁽³⁾。吡喹酮广泛用于治疗血吸虫病中也有报道引起严重皮疹⁽⁴⁻⁸⁾。本文报道用小鼠检测咯萘啶、氯喹、阿的平、喹哌、硝喹与吡喹酮的光毒性结果。

材 料 和 方 法

药物 磷酸咯萘啶、磷酸氯喹、盐酸阿的

平及吡喹酮由本所药物化学研究室提供, 磷酸喹哌与醋酸硝喹由上海医药工业研究院赠给。光毒阳性对照药盐酸氯丙嗪为上海第十制药厂产品。各盐类药物均按基质计算, 配成水溶液或以1%西黄蓍胶液配成悬液后给小鼠ig。各药的测试剂量参考了临床用量及小鼠急性LD₅₀(表1)。

小鼠 本所动物室繁殖的昆明杂交系小鼠, 体重21-25 g, ♀♂均用, 鼠耳无任何异常。

实验 参考文献方法^(1,7), 小鼠ig 1次药后, 分别放入1只6×6×6 cm的有机玻璃笼, 内有干饲料与少量水果, 上盖以3 mm厚的窗玻璃。每5笼置于1只20 W黑光灯下, 灯管与小鼠耳部相距11-12 cm, 连续照射uv 24 h。照毕日起, 每日检查耳廓, 连续4 d。根据单侧或双侧耳廓的病变程度作出病变等级: 1级. 稍有充血; 2级. 轻度红肿; 4级. 明显红肿

Tab 1. Intra-gastric dose schedule and mortality of mice.

| Drug | Dosage mg/kg | LD ₅₀ | Mice | | Clinical dosage | |
|----------------|--------------|------------------|-------|------|-----------------|-----------|
| | | | Dosed | Died | Total (g) | Course(d) |
| Chlorpromazine | 30 | | 50 | 1 | 0.04-0.3/d | |
| | 20 | | 20 | 0 | | |
| Pyronaridine | 800 | 0.7 | 20 | 2 | 1.5 | 3 |
| | 600 | 0.5 | 20 | 0 | | |
| Chloroquine | 600 | 1.0 | 27 | 18 | 1.5 | 3 |
| | 300 | 0.5 | 10 | 0 | | |
| Quinacrine | 1500 | 1.3 | 25 | 11 | 2.8 | 7 |
| | 1120 | 1.0 | 10 | 0 | | |
| Piperaquine | 1098 | 0.7 | 28 | 8 | 1.5 | 3 |
| | 549 | 0.5 | 15 | 0 | | |
| Nitroquine | 53.5 | 0.14 | 20 | 0 | 0.15 | 3 |
| | 26.7 | 0.11 | 10 | 0 | | |
| Praziquantel | 2500 | 1.14 | 48 | 13 | 3.0 | 2 |
| | 2180 | 1.0 | 30 | 4 | | |
| | 1600 | 0.7 | 20 | 2 | | |

1985年2月9日收稿 1985年4月24日修回

¹ 本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。

² 世界卫生组织疟疾、血吸虫病、丝虫病合作中心。

或局部焦化与坏死, 8. 大块焦化或溃烂。

每次实验均设不给药与阳性药对照组。每药至少检测 2 次, 每次 5-10 鼠。

结果与讨论

按表 1 剂量给小鼠 ig 药后, 除硝喹外, 各药的大剂量均引起部分鼠中毒死亡, 示所试剂量大多已超过小鼠的最小致死剂量。小鼠 ig 药后不照 uv, 耳部均无红肿。

各次服药并且照 uv 的结果归纳于表 2。累计 44 只未 ig 药液小鼠经照 uv 24 h 后, 33 (71%) 鼠的耳廓微红, 照毕 24 h 已恢复正常。ig 蒸馏水的 5 鼠及 ig 1% 西黄蓍胶的 15 鼠在照 uv 后耳血管稍有充血, 24 h 后已恢复正常。ig 阳性对照药氯丙嗪 30 mg/kg 的鼠, 照毕时病变等级为 2-4, 平均为 3.6; 照后 24 h 平均增至 6.5; 照后 48 h 为 7.3, 部分鼠的耳缘焦化、结痂, 照后 72 h 的病变平均等级达 7.9。ig 氯丙嗪 20 mg/kg 小鼠的耳病变较轻, 照光毕、照后 24, 48 与 72 h 的病变亦逐日加重, 病变平均等级依次为 2, 2.9, 3.5 与 4.4。

鉴于在本实验条件下不给药小鼠及 ig 蒸馏水或西黄蓍胶液的小鼠经 uv 照射毕 24 h 其耳部均已恢复正常, 而阳性药组小鼠在照 uv 后 48 h 其耳病变程度已近高峰, 故采取照 uv 后 48 h 的病变程度来判断药物的光毒性。

ig 咯萘啶的小鼠照 uv 24 h, 未查见任何异常, 光毒检测为阴性。ig 大剂量阿的平(约为 LD₅₀ 的 1.3 倍)的 14 鼠照 uv 后 24 h, 3 鼠耳部尚有轻度变化, 其平均等级为 1.3, 照 uv 后 48 h 全部恢复正常, 故也判为阴性。

ig 氯喹、喹哌与硝喹较大剂量的小鼠, 照 uv 后 48 h, 95% 的小鼠有耳部病变, 其程度依次为 2.1, 2.1 及 1.8。ig 较低剂量的鼠有 1-1.2 级的病变。

ig 吡喹酮大剂量(约为 LD₅₀ 的 1-1.4 倍)的 61 鼠, 照 uv 后 48 h 有 10 (16%) 鼠出现等级为 1 的轻微耳部变化, ig 相同剂量不照 uv 或 ig 较小剂量照 uv 的小鼠则均无反应。

小鼠的光毒性检测阳性结果虽不直接预示临床的情况, 但不应忽视这些药对某些病人可能引起光毒反应。

Tab 2. Phototoxicity test in mice. *ml/kg, † unexposed to uv.

| Drug | Dosage mg/kg | Mice | Auricular changes after uv (Grade of change, $\bar{x} \pm SD$) | | | |
|----------------|--------------|------|---|--------------|--------------|--------------|
| | | | 5 min | 24 h | 48 h | 72 h |
| Control | | 46 | 33 (1.0±0) | 0 | 0 | 0 |
| Aq. destillata | 20* | 5 | 5 (1.0±0) | 0 | 0 | |
| 1% tragacanth | 20* | 15 | 15 (1.0±0) | 0 | 0 | |
| Chlorpromazine | 30 | 49 | 49 (3.6±1.8) | 49 (6.5±2.1) | 49 (7.3±1.5) | 49 (7.9±0.6) |
| | 20 | 20 | 20 (2.0±0) | 20 (2.9±1.5) | 20 (3.5±1.4) | 10 (4.4±2.1) |
| Pyronaridine | 800 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 600 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Chloroquine | 600 | 9 | 9 (2.0±0) | 9 (2.1±0.8) | 9 (2.1±0.8) | 9 (2.0±0.9) |
| | 300 | 10 | 10 (2.0±0) | 10 (1.5±0.5) | 10 (1.0±0) | 10 (1.0±0) |
| Quinacrine | 1500 | 14 | 14 (2.0±0) | 3 (1.3±0.6) | 0 | 0 |
| | 1120 | 10 | 8 (1.0±0) | 0 | 0 | 0 |
| Piperaquine | 1098 | 20 | 20 (1.8±0.4) | 20 (2.0±0.6) | 19 (2.1±0.9) | 16 (2.1±1.9) |
| | 549 | 15 | 15 (1.4±0.5) | 12 (1.0±0) | 5 (1.2±0.4) | 5 (1.2±0.4) |
| Nitroquine | 53.5 | 20 | 20 (2.0±0) | 20 (2.0±0.2) | 19 (1.8±0.7) | 16 (1.5±0.5) |
| | 26.7 | 10 | 10 (1.5±0.5) | 10 (1.3±0.5) | 7 (1.0±0) | 0 |
| Praziquantel | 2500 | 35 | 35 (1.4±0.5) | 15 (1.3±0.5) | 6 (1.0±0) | 2 (1.0±0) |
| | 2180 | 26 | 26 (1.6±0.5) | 13 (1.2±0.4) | 4 (1.0±0) | 1 (1.0±0) |
| | 1600 | 18 | 18 (1.2±0.4) | 7 (1.0±0) | 0 | 0 |
| | 2500† | 8 | 2 (1.0±0) | 0 | 0 | 0 |

参 考 文 献

- 1 Rothe WE, Jacobus DP. *J Med Chem* 1968; 11 : 366
- 2 Fels IG. *Ibid* 1968; 11 : 887
- 3 Van Weelden H, Bolling HH, De La Faille H, Van Den Leun JC. *Arch Dermatol* 1982; 118 : 290
- 4 陈名刚、符 遂、华湘津、吴惠敏。寄生虫学与寄生虫病杂志 1983; 1 : 74
- 5 曾一朗、楼和生、谢世芳、鲁云飞。同上 1984; 2 : 143
- 6 刘 同。同上 1984; 2 : 192
- 7 The Association of the British Pharmaceutical Industry. *Guidelines for preclinical and clinical testing of new medical products; part 1 Laboratory investigations*. London, 1977 : 14

Acta Pharmacologica Sinica 1986 May; 7 (3) : 273-275

Evaluation of phototoxicity of five antimalarial agents and praziquantel in mice¹

SHAO Bao-ruo, ZHAN Chong-qin, HA Shu-hua

(*Inst Parasitic Diseases², China National Centre for Preventive Medicine, Shanghai 200025*)

ABSTRACT Slightly phototoxic reactions (swelling and erythema) were seen in mice exposed to uv radiation for 24 h after intragastric gavage of chloroquine phosphate 300-600 mg base/kg, piperazine phosphate 549-1098 mg base/kg, nitroquine acetate 26.7-53.5 mg base/kg and praziquantel 2180-2500 mg/kg. No phototoxicity was noted in mice given pyronaridine phosphate 800 mg base/kg and quinacrine hydro-

chloride 1500 mg base/ kg.

KEY WORDS photosensitivity disorders, pyronaridine, chloroquine, quinacrine, piperazine, nitroquine, praziquantel

¹ Partial financial support was received from UNDP/World Bank/WHO TDR.

² WHO Collaborating Centre for Malaria, Schistosomiasis and Filariasis.