

# 蒿甲醚、呋喃烯唑及尼立达唑对小鼠肝内日本血吸虫童虫作用的组织学观察<sup>1</sup>

杨元清、杨惠中、张超威 (中国预防医学中心寄生虫病研究所<sup>2</sup>, 上海 200025)

**提要** 三种药物对童虫的作用表现不同, 蒿甲醚主要影响童虫的实质组织, 而呋喃烯唑及尼立达唑则分别影响童虫的体表及肠管。所用药物均能引起童虫阻塞肝内血管而导致组织的凝固性坏死, 其中以尼立达唑组的发生率为最高, 蒿甲醚组的次之, 而呋喃烯唑组的为最低。

**关键词** 杀血吸虫药; 蒿甲醚(甲基二氢青蒿素); 呋喃烯唑(反式-5-乙酰氨基-3-[2-(5-硝基-2-呋喃)-乙烯]-1,2,4-噁二唑); 尼立达唑; 日本血吸虫童虫; 肝脏; 凝固性坏死

吡喹酮虽为目前杀血吸虫成虫及皮肤期童虫较好的药物, 但对肝期童虫无效<sup>(1-3)</sup>。蒿甲醚(还原青蒿素-12-β-甲基醚)、呋喃烯唑(反式-5-乙酰氨基-3-[2-(5-硝基-2-呋喃)-乙烯]-1,2,4-噁二唑)及尼立达唑则对肝期童虫有较强烈的杀伤力<sup>(4,5)</sup>。为此, 我们对这三种药物的抗童虫作用进行了组织学的观察。

## 材料和方法

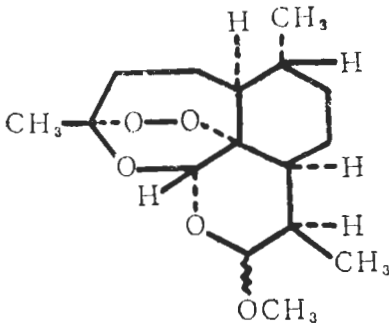
**药物及配制** 蒿甲醚由广西桂林制药厂提

供。呋喃烯唑系我所药物化学研究室合成。与尼立达唑均取自我所药物化学研究室。上述3药均用1%西黄蓍胶配成混悬液。

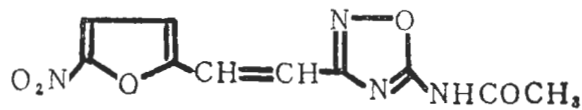
**动物及实验方法** 小鼠体重19.9±SD 1.3 g。每鼠感染日本血吸虫尾蚴500-1000条。将鼠分为1)蒿甲醚300 mg/kg/d×2 d组; 2)呋喃烯唑400 mg/kg/d×2 d组; 3)尼立达唑200 mg/kg/d×2 d组, 所用各药的减虫率为70-80%。感染后d7和d8各ig药物一次。d8,9,11及15, 每组各剖杀3-5鼠, 作肝切片, 用HE染色, 观察形态变化。另用感染不治疗的小鼠作对照。

## 结果

**变性童虫数的变化** 小鼠肝内的血吸虫童虫, 经药物作用后均出现部分虫体的损伤, 如实质组织空泡样变, 体表肿胀、模糊, 肠管扩大并充满血红蛋白或肠管破裂而见色素逸入实质组织内。凡有上述一种变化者, 均视为变性



artemether  
methyl dihydroartemisinin



fuvinazole  
*trans*-5-acetylamino-3-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-1,2,4-oxadiazole

1985年3月4日收稿 1985年8月28日修回

<sup>1</sup> 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。

<sup>2</sup> 世界卫生组织疟疾、血吸虫病、丝虫病合作中心。

童虫。d 8, 蒿甲醚组有  $47 \pm 7\%$  的童虫变性, 而呋喃烯唑、尼立达唑及感染不治疗组的变性虫分别为  $7 \pm 4$ ,  $12 \pm 5$  及  $5 \pm 4\%$ , 蒿甲醚组的变性童虫数较其它三组为高, 均  $p < 0.001$ ; d 9, 各服药组肝内的变性童虫数均增加, 以尼立达唑组的为最显著, 由原来的  $12 \pm 5$  增至  $56 \pm 7\%$ ; 至 d 11 时, 蒿甲醚及尼立达唑组的变性童虫数基本相似, 分别为  $73 \pm 5$  及  $73 \pm 5\%$  ( $p > 0.05$ ), 而呋喃烯唑组的则为  $46 \pm 6\%$ , 较前两组为低, 均  $p < 0.05$ ; d 15, 3 组的变性童虫数基本近似, 均  $p > 0.05$ , 而相应对照组的变性童虫数则波动在  $2 \pm 2$ — $5 \pm 4\%$  (图 1)。

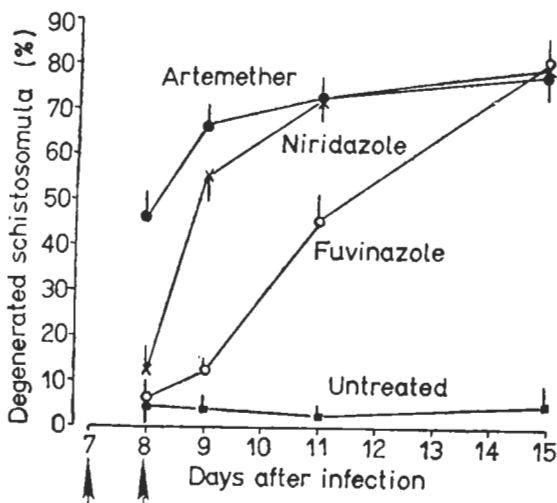


Fig 1. Degenerated schistosomules detected in liver of infected mice treated ig (arrows) with artemether 300, fuvinazole 400, niridazole 200 mg/kg/d  $\times$  2 d

### 药物对童虫的影响

1. 蒿甲醚 d 8, 童虫实质组织即已见变化, 但体壁完整(图 2 A, 见图版 3. 以下各图同); d 9, 实质细胞示有变性; d 11, 多数童虫实质组织有巨大空泡形成; d 15, 大部童虫的上述病损加重, 并出现结构破坏的死虫; d 22, 死虫有所增加, 且见到有少量死虫肉芽肿, 有的虫周细胞反应增强, 但仍以淋巴细胞居多(图 2 B). d 9 起, 鼠肝内即陆续出现点

状或块状的凝固性坏死灶, 有的还见到其中有童虫断面. 凝固性坏死灶的发生率为  $52.0\%$  (13/25 鼠)。

2. 呋喃烯唑 d 8, 童虫的形态与对照组的相似; d 9, 部分童虫体表开始模糊、肿胀, 并有多核白细胞粘附(图 2 C); d 11, 除上述变化加重外, 还有肠管扩大, 并在其腔内查见嗜酸性结晶体; d 15, 死虫明显增加, 童虫体表破裂, 并有炎细胞进入虫体(图 2 D), 这时有较多死虫肉芽肿形成. 呋喃烯唑组发现散在性凝固性坏死灶的鼠肝占  $30\%$  (6/20 鼠)。

3. 尼立达唑 d 8, 部分童虫出现肠管扩大, 并充满了血红蛋白, 变性虫周的细胞反应较强, 主要为多核白细胞(图 2 E); d 9, 有的死虫实质组织内有大量逸出的肠管色素颗粒; d 11, 虫周的细胞反应增强, 肝内出现了很多死虫肉芽肿; d 15, 虫周的炎细胞反应仍较强烈(图 2 F). d 11 起, 鼠肝内出现了较多的片块状凝固性坏死灶, 其中多数均能找到童虫阻塞肝内血管的证据, 其发生率为 3 组之首, 达  $90\%$  (18/20 鼠)。

感染对照的 16 鼠, 在相应时期的肝内, 虽亦查见变性及自然死亡的童虫, 但为数甚少, 除虫体表及内部结构有不同程度的模糊及虫周有少量淋巴细胞浸润外, 均无上述药物作用后所引起的组织学变化. 鼠肝内虽亦观察到有零星的点状凝固性坏死灶, 但发生率远较服药鼠的为低, 仅占  $15\%$ 。

### 讨 论

形态组织学的观察结果表明, 三种对日本血吸虫成虫有效的药物, 亦都能导致肝期童虫的死亡, 但药物作用初期所引起的童虫变化则不相同, 蒿甲醚主要为实质组织变化, 而呋喃烯唑及尼立达唑则首先分别影响其体表及肠管. 此外, 变性童虫引起的宿主细胞反应亦不一样, 蒿甲醚组表现了慢性炎症的变化, 而另两组均具有急性炎症的特点. 如所周知, 中性粒细胞所释放的溶酶体酶, 能导致童虫组织的

损伤。嗜酸粒细胞在对血吸虫童虫的作用方面,又远较淋巴细胞为强烈<sup>(6)</sup>。因此,上述差异很可能是三种药物对童虫杀伤作用强弱和童虫死亡早迟的组织学依据。

自然情况下,关于童虫死亡对鼠肝组织的损害,虽然有记载<sup>(7)</sup>,但尚无凝固性坏死的报道。本研究观察到对照组肝期童虫亦可引起上述损害,唯发生率较低,在用有效药物后,则均能明显增高。这一情况提示,在应用有效药物作预防性治疗时,应该考虑到宿主肝功有受损的可能性。

致谢 陈鼎同志协助显微摄影

## 参 考 文 献

- 1 杨元清、杨惠中、肖树华,等。中国医学科学院学报 1979; 1: 7
- 2 杨元清、杨惠中、张超威。中国药理学报 1984; 5: 63
- 3 杨元清、杨惠中、张超威。同上。1985; 6: 285
- 4 乐文菊、尤纪青、杨元清,等。药学学报 1982; 17: 187
- 5 肖树华、邵葆若、杨元清,等。中华内科杂志 1977; 2: 272
- 6 Butterworth AE, David JR, Franks D, et al. *J Exp Med* 1977; 145: 136
- 7 唐仲璋、唐崇惕、唐超。动物学报 1973; 19: 220

*Acta Pharmacologica Sinica* 1986 May; 7 (3): 276-278

## Histological observations on the effects of artemether, fuvinazole and niridazole on *Schistosoma japonicum* schistosomulae in mouse liver<sup>1</sup>

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

(*Inst Parasitic Diseases<sup>2</sup>, China National Centre for Preventive Medicine, Shanghai 200025*)

**ABSTRACT** Mice, each infected with 500-1000 *Schistosoma japonicum* cercariae for 7 d, were given intragastrically artemether (methyl dihydroartemisinin) 300, fuvinazole (*trans*-5-acetylamino-3-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-1, 2, 4-oxadiazole) 400 or niridazole 200 mg/kg/d for 2 d. From the d 8 to d 15 after the infection, the degeneration rates of schistosomulae were  $47 \pm 7$  to  $78 \pm 4\%$  (artemether),  $7 \pm 4$  to  $81 \pm 5\%$  (fuvinazole) and  $12 \pm 5$  to  $80 \pm 7\%$  (niridazole).

From the d 8 to d 15 after the infection, the histological alterations of schistosomulae in the liver of mice in artemether group were loose parenchymal tissue and vacuolation, and infiltration of lymphocytes around the worms. The schistosomulae in fuvinazole and niridazole group mice produced a swelling of tegument, extension

of intestinal tube filled with hemoglobin and infiltration of polynuclear leucocytes around the schistosomulae.

The incidences of coagulation necrosis in the mouse livers in the artemether, fuvinazole and niridazole group, from the d 8 to d 15 after the infection, were 52, 30 and 90%, respectively.

**KEY WORDS** schistosomicides; artemether (methyl dihydroartemisinin); fuvinazole (*trans*-5-acetylamino-3-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-1,2,4-oxadiazole); niridazole; *Schistosoma japonicum* schistosomulae; liver; coagulation necrosis

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

<sup>2</sup> WHO Collaborating Center for Malaria, Schistosomiasis and Filariasis.

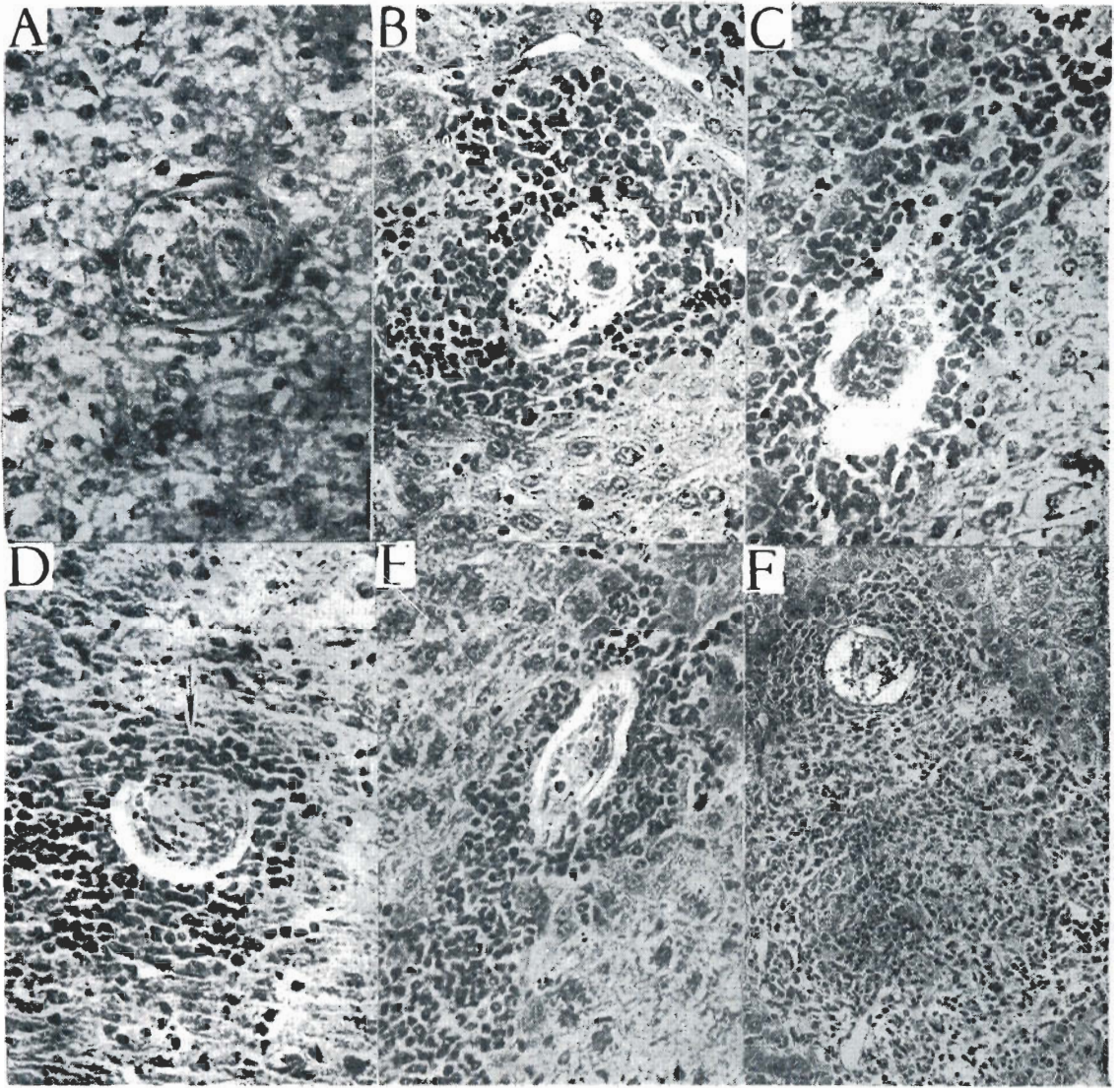


Fig 2. Histological changes of schistosomulae by the schistosomicides. Mice infected with *Schistosoma japonicum* cercariae of 500-1000/mouse. The mice were medicated 7 d after infection for 2 d, HE stain  $\times 400$  except F  $\times 200$ .

(A-B) Artemether 300 mg/kg/d  $\times 2$ . (A) d 8 after infection: loose parenchymal tissue and vacuolation. (B) d 22 after the infection: polynuclear macrophages invading parenchymal tissue of the dead worm.

(C-D) Fuvinazole 400 mg/kg/d  $\times 2$ . (C) d 11: swollen and indistinct tegument and polymorphs around the worm. (D) d 15 after the infection: markedly swollen and indistinct tegument, and eosinophils (arrow) on damaged tegument.

(E-F) Niridazole 200 mg/kg/d  $\times 2$ . (E) d 8 after infection: extension of intestinal tube filled with hemoglobin and surrounded by numerous polymorphs. (F) d 15 after infection: dead worm granuloma surrounded by numerous polymorphs.