

三苯双脒对美洲钩虫角皮及感染仓鼠小肠影响的光镜及电镜观察

肖树华、任海南、戴志强¹、杨元清、张超威

(中国预防医学科学院寄生虫病研究所², 上海 200025)

提要 感染美洲钩虫的仓鼠1次ig驱钩虫新药三苯双脒150 mg/kg后1 h, 其体内虫体即出现角皮肿胀、横纹融合和白细胞粘附; 4 h后示切板肿胀; 8-24 h后, 角皮呈现灶性溃破及脱落。在所用剂量下该药对宿主的小肠组织无明显影响。

关键词 三苯双脒(*N, N'*-[双-4'-(1-二甲氨基乙叉氨基)苯基]1,4-苯二甲叉氨基); 美洲钩虫; 角皮; 白细胞; 小肠; 扫描电子显微镜检查

三苯双脒(*N, N'*-[双-4'-(1-二甲氨基乙叉氨基)苯基]1,4-苯二甲叉氨基)系我所研制的一个新类型驱钩虫药。动物试验结果表明, 用该药治疗感染美洲钩虫的仓鼠时, 具有疗程短、毒性低和作用迅速等优点⁽¹⁾。组织学观察结果显示, 美洲钩虫经三苯双脒作用后, 很快出现角皮肿胀、横纹模糊和浅表脱落等病变⁽²⁾。本文进一步观察了感染对照鼠及经三苯

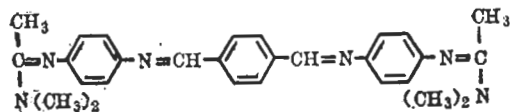
双脒治疗鼠体内钩虫的角皮及宿主小肠的组织学及超微结构的变化。

Materials and methods

三苯双脒(tribendimidin)系由我所药物化学研究室合成, 用1%西黄蓍胶配制成100 mg/ml的悬液。

仓鼠♀♂兼用, 体重64±SD 7 g。sc接种美洲钩虫第3期幼虫500条, 感染后约80 d, 粪检虫卵阳性即可治疗。

光学显微镜及扫描电镜观察 上述感染鼠1次ig三苯双脒150 mg/kg后1, 4, 8, 16及24 h, 用摘眼球放血法处死, 剖取整个肠道。部分用10%中性福尔马林固定作病理切片, 部分迅速放置于冰冷亨氏盐平衡溶液中, 剪开肠管, 轻轻挑取钩虫, 或使咬附肠壁的钩虫自行脱落, 经用亨氏盐平衡溶液洗涤3-5次后, 置于冰冷的2.5%戊二醛-磷酸缓冲液中作前固定。约24 h后再用1%锇酸作后固定, 继而按常规脱水和制备扫描电镜标本⁽³⁾。用Sigma I型扫描电镜观察、摄片。各组观察♀、♂钩虫各3-6条。



Tribendimidin

1987年6月27日收稿 1988年5月27日接受

¹中国科学院上海药物研究所

²世界卫生组织疟疾、血吸虫病和丝虫病合作中心

Results

组织学观察 共观察感染对照仓鼠小肠内

的钩虫切面 170 个,一次口服三苯双脒 150 mg/kg 后 4 及 8 h, 仓鼠小肠内的钩虫切面各 31 及 123 个。正常钩虫在仓鼠小肠内均以口囊咬噬小肠绒毛或粘膜, 体态自然, 并与小肠肠壁间形成一定的角度; 而经药物作用后的钩虫, 均已脱落而远离绒毛或粘膜, 虫体体态僵直, 且大多与肠壁平行。

1 感染对照组 钩虫咬噬部位的仓鼠小肠绒毛及粘膜均呈现不同程度的充血、水肿, 以及嗜酸粒细胞为主的炎细胞浸润, 有的绒毛或粘膜还出现出血及坏死、脱落等病变。咬住宿主小肠的钩虫口囊内均观察到有将要撕裂的绒毛或粘膜。钩虫的皮层光滑, 其内部的组织结构相当清晰(Fig 1 A, B, Plate 3)。

2 三苯双脒组 服药后 4 及 8 h, 感染仓鼠的小肠绒毛及粘膜内, 除未观察到有咬噬组织的钩虫外, 还发现绒毛和粘膜间质的炎细胞浸润均较感染对照仓鼠的为轻(Fig 1 C)。经三苯双脒作用 4 h 后, 71% (22/31) 钩虫皮层显示了不同程度的肿胀、粗糙和纹理模糊或消失, 其中 18.2% (4/22) 的钩虫破损的皮层上还示有宿主的白细胞粘附(Fig 1 D); 经药物作用 8 h 后, 95.9% (118/123) 的钩虫皮层均呈现了明显的肿胀或粗糙不平, 其中 23.7% (28/118) 的钩虫皮层有不同程度的灶性溃破脱落, 有的皮层缺损部位尚见到有成群的多核白细胞的粘附(Fig 1 E)。钩虫的内部结构均显得模糊不清, 有的还发生崩解。

扫描电镜观察 感染仓鼠 1 次 ig 三苯双脒 150 mg/kg 后 1 h, 大部虫体的角皮呈现不同程度的肿胀, 严重者尚有角皮横纹的融合或破裂, 并在角皮上出现少量颗粒状病变(Fig 2 A, B, Plate 4)。个别虫体口囊下方的背腹侧角皮上示有片状浅表脱落, 以及前、中段或♂虫交合伞的受损角皮上有白细胞附着(Fig 2 C); ♀虫尾端的体表变化不明显。此外, 口囊周围的角皮呈现轻度肿胀, 但切板则无明显改变。给药后 4 h, 虫体角皮病变更为明显, 除有泡状物形成外(Fig 2 D), 尚查见角皮的糜

烂、脱落等损害。口囊内的腹侧切板呈明显肿胀, 其上的锯齿状皱纹消失, 或口囊下端腹面的角皮横纹融合或脱落。♂虫交合伞的角皮普遍肿胀。给药后 8 h, 虫体口囊周围或♀虫尾端的体表角皮亦示有严重溃烂。16-24 h 后, 除上述病变加重外, 还见♂虫交合伞角皮有片状糜烂及坏死脱落(Fig 2 E)。

Discussion

组织学及扫描电镜观察的结果表明, 三苯双脒对美洲钩虫具有强烈而迅速的作用, 其作用特点是引起虫体的角皮肿胀、横纹融合、溃破脱落, 以及口囊切板的肿胀、变形等。鉴于美洲钩虫口囊切板的主要作用是咬噬宿主肠粘膜, 以固定虫体, 从而有利于虫体从宿主肠壁摄取营养物质, 故切板的肿胀、变形必然影响虫体的咬合功能、和虫对营养物质的摄入。同时又因经三苯双脒作用后, 虫体肠管上皮细胞受损和 ACP 酶活力降低, 干扰了虫的糖代谢⁽²⁾, 这可能是使虫体迅速死亡的主要原因。

进一步的观察结果指出, 经三苯双脒作用 1 h 后, 即见受损的虫体角皮上有白细胞附着, 表明除了药物直接损害虫体的角皮外, 受损的虫体可能还受到宿主的非特异性免疫攻击。

值得提出的是, 感染美洲钩虫的仓鼠, 经 1 次 ig 三苯双脒 150 mg/kg 后 4-8 h, 除因虫体丧失咬合力, 自肠壁脱落外, 小肠粘膜原有的病变并未见加重。充分说明在所用的治疗剂量下, 三苯双脒具有选择性地杀伤美洲钩虫的作用, 而对宿主的因钩虫咬噬而受损的小肠粘膜则无明显影响。

致谢 於永和同志协助显微摄影。

References

- 1 任海南、成宝珠、庄兆农. 驱钩虫新药三苯双脒(S 83069) 的实验治疗研究. 寄生虫学与寄生虫病杂志 1987; 5 : 262
- 2 Yang YQ, Yang HZ, Ren HN, Cheng BZ.

Histological and histochemical effects of tribendimidine on *Necator americanus*. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9 : 264

3 肖树华、戴志强、张荣泉、薛海筹、邵葆若。吡嗪酮对日本血吸虫皮层损害的扫描电镜观察。药学报 1982; 17 : 498

Acta Pharmacologica Sinica 1989 Jan; 10 (1) : 90-92

Light and electron microscopic observations on effects of tribendimidin on cuticle of *Necator americanus* and small intestinal mucosa of infected golden hamsters

XIAO Shu-Hua, REN Hai-Nan, DAI Zhi-Qiang¹, YANG Yuan-Qing ZHANG Chao-Wei
(Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Preventive Medicine², Shanghai 200025)

ABSTRACT Golden hamsters infected with *Necator americanus* were treated orally with a new anthelmintic tribendimidin (*N*, *N'*-[bis-4'-(1-dimethyl amino ethylidene amino)phenyl]1,4-phenylene dimethylidyne amine) at a single dose of 150 mg/kg. One h after medication, some worms showed cuticular swelling, fusion of tranverse striations and attachment of host leucocytes onto the worm's damaged cuticular surface. Four h post treatment, the cuticle revealed a moderate swelling or even erosion. Meanwhile, the ventral cutting plates appeared to be swollen. After 8-24 h, severe cuticular swelling, erosion and peeling in female worm

tails and male copulatory bursa were seen. No increases in lesions in the small intestinal mucosa of infected golden hamsters were observed 4-8 h after medication.

KEY WORDS tribendimidin; *N*, *N'*-[bis-4'-(1-dimethyl amino ethylidene amino)phenyl]1,4-phenylene dimethylidyne amine; *Necator americanus*; cuticle; leucocyte; intestinal mucosa; scanning electron microscopy

¹Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031

²WHO Collaborating Center for Malaria, Schistosomiasis and Filariasis.

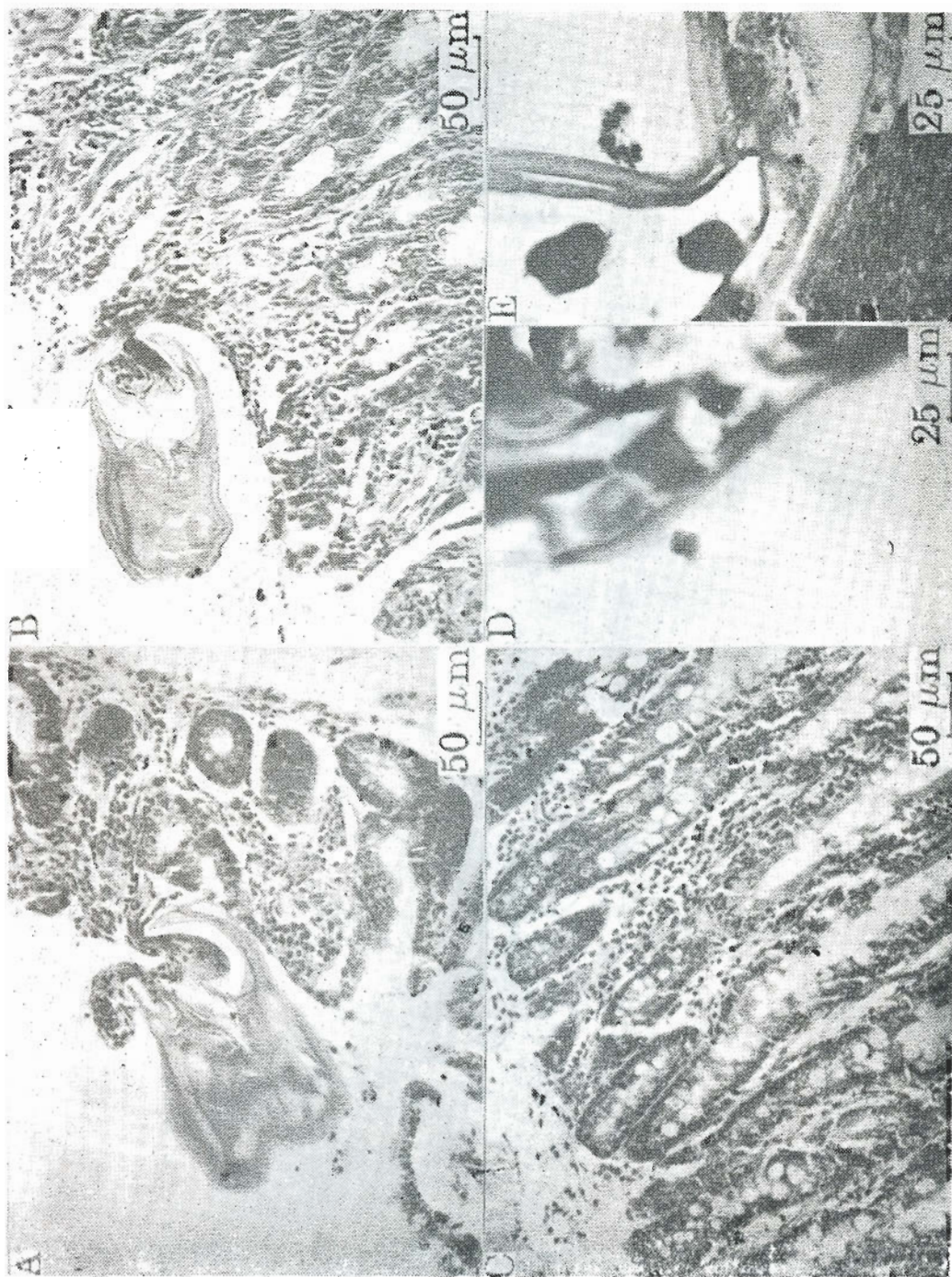


Fig 1. Histological alterations of worms and small intestine of golden hamster infected with *Necator americanus* after treatment with a single oral dose of tribendimidin 150 mg/kg. HE stain. A) The small intestinal mucosa showing bite by buccal capsule of *N. americanus* and numerous eosinophils infiltration in mucosa; B) The villus intestinalis showing bite by buccal capsule and inflammatory cells infiltration in mucosa; C) The mucosa showing slight inflammatory cells infiltration 8 h after medication; D) *N. americanus* showing leucocyte attachment to its damaged cuticle 4 h after medication; E) *N. americanus* showing polymorphonuclear leucocytes attachment to its damaged cuticle 8 h after medication.

(See p 91)

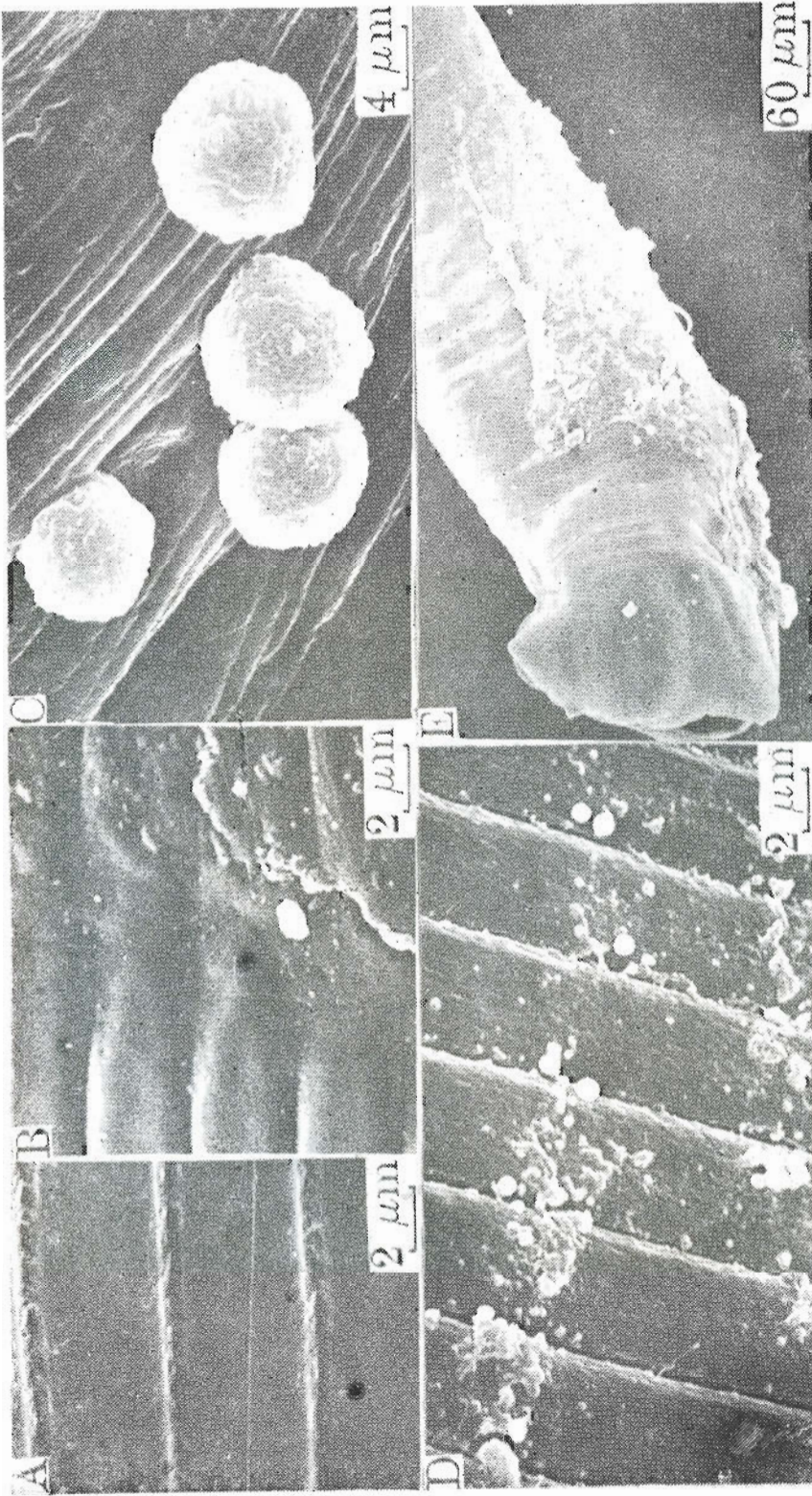


Fig 2. Scanning electron microscopy on cuticle of *N. americanus* after being treated with a single oral dose of tribendimidin in 150 mg/kg. A) Control, showing cuticular transverse striations; B) 1 h after medication, showing fusion and disruption of cuticular striations; C) Attachment of host leucocytes onto cuticle; D) 4 h after the medication, showing some vesicle formations on cuticle; E) 24 h after the medication, showing severe erosion and peeling in the back of male worm's tail. (See p 91)