

# F30385 对发育不同阶段的日本血吸虫 的杀虫效果

邵葆若 蕭樹華 湛崇清 商韵征 潘秋如 徐月琴

(中国医学科学院寄生虫病研究所,上海)

**提要** F30385,  $\beta$ -(5-硝基-2-咪喃)丙烯(N-一氮六环-1-乙基)酰胺盐酸盐,对小白鼠、兔及犬体内的童虫的杀虫作用显著比杀成虫的作用为强。兔及犬于感染尾蚴后 7 天和 14 天,兔按 100 毫克/公斤/日,犬按 50 毫克/公斤/日的剂量连服药 2 天,最后发育的成虫数比对照组减少 86—100%,部分动物完全治愈。以等毒性剂量比较 F30385 与 F30066 对小白鼠及兔体内童虫的杀虫作用的结果, F30385 强于 F30066。

自从发现咪喃西林有抑制血吸虫童虫发育的作用以来,通过筛选实验,已在硝基咪喃类化合物中找出多个具有明显杀童虫及成虫作用的药物,如 F30066<sup>[1]</sup> 及 F30385 等。实验还发现 F30385 等杀童虫的作用较对成虫的作用为强。本文报告 F30385 对小白鼠、兔及犬等动物体内血吸虫童虫的杀虫效果,并与 F30066 的作用略加比较。

## 材 料 与 方 法

**动物:** 小白鼠体重为 22—24 克,每鼠感染尾蚴 60 条;家兔 2 公斤左右,犬 12 公斤左右,各感染 250 条尾蚴。

**药物:** F30385\* 及 F30066 均系化学工业部上海医药工业研究院合成并赠给。将 F30385 溶于水, F30066 混悬于淀粉液中后,经口喂给小白鼠及兔。家犬吞服的是 F30385 肠溶速解片。

**疗效观察:** 小白鼠于停药后 4 周,家兔于停药后 4—5 周,犬于停药后 7—8 周解剖,检出体内血吸虫成虫计数,分别作比较。

## 结 果

### (一) 对小白鼠体内各发育阶段血吸虫的作用

小白鼠感染尾蚴后,定期口服 F30385 一次,其剂量为 11.4 毫克/鼠(相当于每日服药一次连服 2 天,继续观察 5 天,按机率单位法求得的 LD<sub>50</sub> 的每日剂量)。各组停药后一月解剖的结果见表 1。小白鼠感染后 3, 5, 7, 9 天服药各组的减虫率为 90.4%, 98.5%, 98.5% 及 89.7%, 显著比感染后 1, 15, 19 天及 32 天(成虫)给药组的减虫率为高。

本文于 1965 年 4 月 6 日收到。

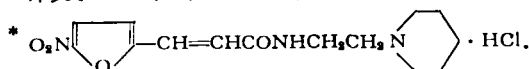


表 1 小白鼠一次口服 F30385 (11.4 毫克/鼠)对发育不同阶段的血吸虫的作用

给药时的感染天数	解 剖 鼠	平均虫数 ± 标准误	减 虫 率, %	全 愈 鼠
1	17	23.5 ± 3.6	34.9	1
3	19	3.5 ± 0.9	90.4	4
5	19	0.5 ± 0.2	98.5	13
7	20	0.6 ± 0.3	98.5	14
9	18	3.7 ± 1.1	89.7	6
11	20	7.9 ± 2.3	78.1	6
15	19	12.9 ± 2.7	64.2	4
19	18	16.2 ± 2.9	55.1	1
32	13	13.2 ± 2.8	63.4	0
对 照	20	36.1 ± 1.7		
1	17	31.4 ± 1.9	20.9	0
4	12	3.5 ± 1.2	91.2	5
7	11	1.3 ± 0.6	96.7	6
14	13	11.6 ± 2.3	70.8	1
32	15	25.4 ± 3.2	36.0	1
对 照	19	39.7 ± 1.9		

小白鼠感染尾蚴后 1, 4, 7, 19, 32 天一次口服 11.4 毫克/鼠 F30385 或 19.8 毫克/鼠 F30066, 即按等毒性剂量比较对各期血吸虫作用的结果得出(表 2): 两种药物对感染 4 及 7 天童虫的杀虫效果均比感染 1 与 19 天童虫及 32 天成虫的效果好; F30385 对 4 及 19 天童虫与 32 天成虫的杀虫作用又显著比 F30066 的好; 一次口服 F30066 治疗小白鼠体内的成虫无减虫效果。

表 2 F30385 与 F30066 按等毒性剂量一天疗法对小白鼠内发育不同阶段的血吸虫的作用比较

组 别	给药时的感染天数	剂 量毫克/鼠	实验鼠	解剖鼠	全愈鼠	平均虫数 ± 标准误	减 虫 率, %
对 照				17		44.6 ± 1.6	
F30385							
1	1	11.4	20	20	0	24.0 ± 2.5	46.1
2	4	11.4	20	18	9	3.4 ± 1.2	92.2, 与第7组比, $P < 0.001$
3	7	11.4	20	17	14	0.3 ± 0.2	99.4
4	19	11.4	20	17	1	15.2 ± 3.0	65.9, 与第9组比, $P < 0.05$
5	32	11.4	20	12	0	22.3 ± 4.8	49.9
F30066							
6	1	19.8	20	16	3	24.4 ± 3.5	45.4
7	4	19.8	20	16	0	12.9 ± 2.2	71
8	7	19.8	20	15	9	1.3 ± 0.7	97.2
9	19	19.8	20	20	1	24.0 ± 2.9	46.2
10	32	19.8	20	10		42.5 ± 1.8	*

\* 与对照组相比,  $P > 0.05$ .

## (二) 对家兔体内各发育阶段血吸虫的作用

感染血吸虫尾蚴后 7 及 14 天的家兔, 分组口服 F30385 100 毫克/公斤/日  $\times$  2 及 200 毫克/公斤/日  $\times$  2, 最后发育的成虫数皆比对照组的减少 97% 以上, 多数兔完全治愈。以相同剂量治疗感染后 28 天兔的减虫率为 85%, 无治愈兔, 其疗效显著比于感染 7 或 14 天开始给药的差 (表 3)。

表 3 F30385 对家兔体内童虫与成虫作用的比较

组 别	感染天数	疗 法 毫克/公斤/日 $\times$ 日	兔 数	平均虫数 $\pm$ 标准误	全 愈 兔	减 虫 率, %
1	对 照		7	158 $\pm$ 10		
2	7	100 $\times$ 2	7	1 $\pm$ 0.5	4	99.0
3	7	200 $\times$ 2	5	0.4 $\pm$ 0.4	4	99.7
4	14	100 $\times$ 2	6	5 $\pm$ 1	0	97.0 与第 6 组比 $P < 0.02$
5	14	200 $\times$ 2	5	0.4 $\pm$ 0.4	4	99.7 与第 7 组比 $P < 0.01$
6	28	100 $\times$ 2	7	23.7 $\pm$ 6	0	85.0
7	28	200 $\times$ 2	7	23.7 $\pm$ 7	0	85.0

参考小白鼠一次口服 F30385 与 F30066 的  $LD_{50} \times 1/10$  的剂量 (各为 100 与 140 毫克/公斤) 进行家兔实验的结果见表 4。家兔感染后 7 及 14 天开始口服 100 毫克/公斤/日  $\times$  2 的 F30385 时, 其减虫率为 94.7% 及 85.9%, 统计处理无显著差别 ( $P > 0.05$ )。口服 100 毫克/公斤/日  $\times$  1 及 50 毫克/公斤/日  $\times$  2 各组的疗效皆较差, 减虫率不及 50%。以等毒性剂量的 F30385 和 F30066, 于感染尾蚴后 7 天开始治疗组的平均虫数  $\pm$  标准误分别为  $8 \pm 4$  (减虫率为 94.7%) 和  $93 \pm 18$  (减虫率为 40.9%),  $P < 0.001$ ; 感染尾蚴后 14 天开始给药的分别为  $22 \pm 11$  (减虫率为 85.9%) 和  $53 \pm 12$  (减虫率为 66.7%),  $P > 0.05$ 。可以认为, F30385 的疗效比 F30066 的好。

表 4 F30385 与 F30066 对家兔体内血吸虫童虫的作用

开始给药时的感染天数	药 物	疗 法 毫克/公斤/日 $\times$ 日	兔 数	平均虫数 $\pm$ 标准误	减 虫 率, %
对 照			9	158 $\pm$ 9	
7	F30385	50 $\times$ 2	6	109 $\pm$ 11	31.5
7	F30385	100 $\times$ 1	7	93 $\pm$ 17	41.4
7	F30385	100 $\times$ 2	7	8 $\pm$ 4	94.7
7	F30066	140 $\times$ 2	7	93 $\pm$ 18	40.9
14	F30385	50 $\times$ 2	6	100 $\pm$ 23	36.7
14	F30385	100 $\times$ 1	6	104 $\pm$ 19	34.4
14	F30385	100 $\times$ 2	6	22 $\pm$ 11	85.9
14	F30066	140 $\times$ 2	6	53 $\pm$ 12	66.7

## (三) 对犬体内 7 天及 14 天童虫的作用

犬 9 只, 各感染尾蚴 250 条。感染后 7 天及 14 天起分组口服 F30385 2 天。停药后 7—8 周解剖的结果见表 5。对照 3 犬的平均虫数  $\pm$  标准误为  $189 \pm 4$ 。感染后 7 天开始口服 50 毫克/公斤/日  $\times$  2 组的 2 犬, 各检获虫 30 及 24 条; 100 毫克/公斤/日  $\times$  2 组的 2 犬, 1 只治愈, 1 只有 1 对虫, 其疗效显著比 50 毫克/公斤/日  $\times$  2 的好。感染后 14 天开

始口服 50 毫克/公斤/日  $\times$  2 的 2 犬皆治愈, 其疗效亦显著比相同疗法于感染后 7 天开始治疗组的好,  $P < 0.01$ .

表 5 F30385 对家犬体内血吸虫童虫的作用

开始给药时的感染天数	疗 法 毫克/公斤/日 $\times$ 日	犬 数	解 剖 结 果			平均虫数 $\pm$ 标准误	减 虫 率 %
			雌 虫	雄 虫	合 计		
对 照		3	$\left\{ \begin{array}{ccc} 97 & 97 & 194 \\ 90 & 92 & 182 \\ 95 & 95 & 190 \end{array} \right\}$			189 $\pm$ 4	
7	50 $\times$ 2	2	$\left\{ \begin{array}{ccc} 15 & 15 & 30 \\ 12 & 12 & 24 \end{array} \right\}$			27 $\pm$ 3	85.7
7	100 $\times$ 2	2	$\left\{ \begin{array}{ccc} 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 2 \end{array} \right\}$			1 $\pm$ 1	99.5
14	50 $\times$ 2	2	$\left\{ \begin{array}{ccc} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{array} \right\}$				100

犬在第一次吞服 F30385 片后, 仅一犬发生呕吐, 第二次服药后仅一犬未吐。发现吐出药片后, 均即时重新给药, 补足剂量。在服药的 2 天内 3 只犬的食量减少, 未见有其他毒性反应。解剖时未察见各服药犬的肠粘膜面有何损坏。

## 讨 论

血吸虫病流行区防止因接触疫水而感染疾病的措施已有一些办法。但到现在还没有能解决口服预防药物以避免感染的问题。我们在动物实验中曾观察到 F30066, F30111 [ $\beta$ -(5-硝基)-2-咪喃]丙烯酸酯 2'-羟基丙胺] 及 F30385 等均有较强的杀童虫的作用。虽然在感染前数小时口服这些药物也可以获得一定的减虫效果, 但因有效作用时间短, 需每日服药数次才能防止或减少感染, 因此在持续性下水过程中这种预防性应用是不适宜的。

实验进一步证实, F30385 杀死小白鼠及兔体内血吸虫童虫的作用远比杀成虫的效力强。2 只犬于感染后 7 天按 100 毫克/公斤/日  $\times$  2 治疗后的虫数各为 2 及 0 条, 2 只犬于感染后 14 天服 50 毫克/公斤/日  $\times$  2 后全部治愈。而感染 6 周的 3 只犬用 50 毫克/公斤/日  $\times$  14, 4 只犬用 100 毫克/公斤/日  $\times$  7 治疗后, 7 犬中也只有 3 犬治愈<sup>[2]</sup>。这说明, 感染后 7 或 14 天, 用 2 天疗法, 其总剂量为治疗成熟感染血吸虫病犬的总剂量的 2/7—1/7 时, 其疗效不亚于治疗疗效。

根据动物实验结果推论, 因生产需要而接触疫水者, 如果一面采取涂敷防蚴药物等防护措施, 同时每隔 14 天左右口服 F30385 2 天, 则能杀死大部分服药前感染的各期童虫, 从而降低急性血吸虫病的发病率。但要将这种从预防发生急性血吸虫病着眼的治疗方法用于现场实际, 还须首先解决这类药物的呕吐反应。

小白鼠于感染尾蚴后 1 天及 19 天以后服药各组的疗效较差。兔及犬的实验亦指出, 待血吸虫成熟后再服药的疗效不及在童虫阶段服药的疗效。这是否因为 F30385 吸收后也与 F30066 一样很快为肝脏等组织所钝化, 以至不能以有效浓度作用于寄居在肝血管及门脉以外的血吸虫童虫或成虫, 还是由于发育不同阶段的血吸虫本身对药物的反应有

所差异,还待研究解决。

从治疗三种实验动物体内童虫的结果来看, F30385 对小白鼠体内 14 天童虫的杀虫作用显著差于对 7 天童虫的效果; F30385 对家兔体内 7—8 天及 14—15 天童虫的作用相仿; F30385 对犬体内 14—15 天童虫的杀虫作用则显著优于对 7—8 天童虫的作用。这些差别,令人考虑: 尾蚴进入不同宿主后的发育速度可能不一致, 因此虽然同是感染后 14 天的童虫, 但所受药物作用的影响也就不尽相同; 血吸虫在不同宿主中的发育即使大致相同, 但如果在一时期内血吸虫在各动物的门-肠系膜血管中的分布有异, 或不同动物各段肠壁对药物的吸收和吸收后的代谢如有差异, 亦能影响疗效。这些问题的阐明将进一步指导合理用药, 以提高预防性治疗的疗效。

**致谢** 本文承张昌绍教授审阅并提供宝贵意见, 特此致谢。

### 参 考 文 献

- [1] 邵葆若、萧树华、何毅勋、张应民、席裕瑞、毛守白: F30066 实验治疗动物血吸虫病的初步研究, 中华医学杂志, 1963, 49, 316—321。  
 [2] 邵葆若、萧树华、湛崇清、商韵征、何毅勋、席裕瑞: F30385 实验治疗血吸虫病的初步研究, 药学报, 1965, 12, 642—649。


## The Effect of F30385 Against *Schistosoma japonicum* in Various Developmental Stages

SHAO BAO-RUO, XIAO SHU-HUA, ZHAN CHONG-QING, SHANG YUN-CHENG,

PAN QIU-RU AND XU YUE-QIN

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

### ABSTRACT

The schistosomicidal effect of F30385 ( $O_2N$   · HCl)

on larval stages is much stronger than that on adult forms in experimentally infected mice, rabbits, and dogs. With a course of treatment of 100 mg/kg/day  $\times$  2 in rabbits and 50 mg/kg/day  $\times$  2 in dogs commenced 7 or 14 days after exposure to cercariae, a vermicial effect of 85~100% was obtained. Three of the six dogs were free from infection. In comparison with F30066 at the dosage of equal toxicity, the vermicial effect of F30385 on schistosomula in mice and rabbits were stronger than that of F30066. In order to avoid or reduce the incidence of acute schistosomiasis, it is proposed that a 2-day protective treatment with F30385 every 14 days during the period of contact with infective water is worthy of study.