

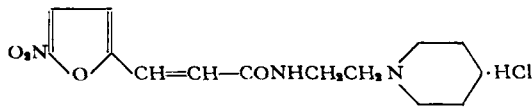
# F30385 实验治疗血吸虫病的初步研究

邵葆若 蕭樹華 湛崇清 商韵征 何毅勳 席裕瑞

(中国医学科学院寄生虫病研究所, 上海)

**提要** 实验发现 F30385 是一个兼具明显杀日本血吸虫童虫与成虫的硝基呋喃丙烯酰胺类的口服药物。小白鼠一次口服 F30385 的半数致死量为  $979 \pm 98$  毫克/公斤 ( $P = 0.95$ )。小白鼠感染尾蚴后 4—11 天, 一次口服 F30385 11.4 毫克/鼠, 减虫率高达 90—99%, 显著比 32 天成虫的杀虫作用强。按等毒性剂量用 F30385 及 F30066 治疗小白鼠与兔血吸虫病的结果, F30385 的疗效比 F30066 高。7 只感染血吸虫病的犬用总剂量为 700 毫克/公斤的 7—14 天疗法治疗后, 减虫率为 95%。动物口服 F30385 后的毒性反应主要为胃肠道刺激与肾和肝的受损。小白鼠病理观察结果认为, 停药后病变均渐恢复。

自从发现 F30066 (呋喃丙胺) 具有抗血吸虫病的作用<sup>[1]</sup>后, 我们又用“肠移”法<sup>[2]</sup>及观察雌虫成虫色素有无减退的方法<sup>[3]</sup>, 进行了大量该类化合物的筛选。其中由化工部上海医药工业研究院合成的 F30385,  $\beta$ -(5-硝基-2-呋喃) 丙烯 (N-六氢吡啶-1-乙基) 酰胺·盐酸盐



是又一个兼具显著杀童虫与成虫作用的新化合物。本文报告实验治疗的疗效及其毒性的初步结果。

## 材 料 与 方 法

### 药物与给药方法

F30385 为淡黄色结晶, 味苦, 能溶于水。小白鼠与家兔的治疗, 系用灌胃法给药; 家犬的治疗系将 F30385 的肠衣片(每粒 250 毫克)直接投入食道。

### 动物、感染及解剖

小白鼠 23—25 克, 家兔 1.7—2.8 公斤, 犬 12—16.5 公斤, 均经腹壁皮肤感染尾蚴。用作早期治疗的小白鼠, 每鼠接种 58—62 条尾蚴, 治疗血吸虫成虫的小白鼠各感染 38—42 条, 兔及犬每只感染 248—252 条。动物于感染前、后定期给药, 停药后 4—5 周解剖, 用灌洗法结合撕碎肠系膜及肝组织法检虫计数, 进行疗效比较。治疗组平均虫数与对照组的相比,  $P < 0.05$  时才算减虫率。

### 毒性反应的观察

家犬血吸虫病治疗前后定期作以下各项检查: 肝功能检查, 包括血清磺溴酞钠潴留

率、血清谷丙转氨酶活力、Lugol 碘试验;肾功能检查,包括全血非蛋白氮含量测定及尿常规检查;血常规检查;心电图描记;粪便沉淀孵化等。部分动物于服药毕一定时期解剖,取心、肺、肝、脾、肠、胃、肾及膀胱等内脏组织,作石蜡切片,经 H.E. 染色后作镜检。

## 结 果

### (一) 杀血吸虫的作用

**1. 杀童虫作用** 小白鼠于感染尾蚴前 8 小时、2 小时及 10 分钟口服一次 F 30385 11.4 毫克/鼠(相当于小白鼠每日口服一次,连续给药两天,观察 5 天,按机率单位法求得 LD<sub>50</sub> 的每日剂量),未见成虫数明显减少。但感染尾蚴后不同时间一次口服 11.4 毫克/鼠可获得明显的减虫率,尤以感染 4—11 天服药各组的减虫率为最高,均在 90% 以上(表 1)。

表 1 小白鼠感染尾蚴后一次口服 11.4 毫克/鼠 F 30385 的疗效

给药时间	解 剖 鼠	平均虫数±标准误		痊 愈 鼠	减虫率, %
对照	21	38	2		
2 小时	11	7	1	2	83
8 小时	8	15	3	0	61
1 天	16	15	3	3	60
4 天	18	0.2	0.2	16	99
5 天	14	1	0.4	6	97
7 天	20	0.6	0.3	15	98
9 天	15	4	1	2	90
11 天	4	3	3	3	93
15 天	10	8	3	2	78
19 天	8	10	5	1	75
32 天	16	20	3	1	46

小白鼠感染尾蚴毕即经口、腹腔或尾静脉给药 2 天,每日剂量为各该途径每天给药一次连续给药 2 天,继续观察 5 天,按机率单位法求得 LD<sub>50</sub> 的每日剂量时,口服与腹腔注射组的减虫率达 50—87%,但静脉注射组无效(表 2)。

表 2 小白鼠感染尾蚴毕用 F 30385 经不同途径给药 2 天的疗效

实 验	给药途径	每天剂量 毫克/鼠	解 剖 鼠	平均虫数±标准误		减 虫 率 %
I	对 照		15	39	4	
	口 服	11.4	16	5	1	87
	腹腔注射	4.3	23	19	2	50
II	对 照		14	42	2	
	口 服	11.4	21	12	3	72
	腹腔注射	4.3	19	15	2	64
	静脉注射	2.1	19	42	2	0

### 2. 杀成虫作用

(1) 治疗小白鼠血吸虫病的疗效: 小白鼠感染尾蚴后 4 周,按 4、6、8、10、12 毫克/

鼠连续给药 2 天的疗效随剂量的增加而提高。10 毫克/鼠/日 $\times$ 2 组的减虫率达 90%，18 鼠中有 10 鼠治愈。采用 4、6、8 及 10 毫克/鼠的 7 天疗法治疗时，8 及 10 毫克/鼠组的动物全部治愈(表 3)。

表 3 不同剂量 F 30385 的 2 天及 7 天疗法治疗小白鼠血吸虫病的疗效

疗 程 天	每日剂量 毫克/鼠	解 剖 鼠	平均虫数士标准误		痊 愈 鼠	减 虫 率 %
	对 照	20	28	1		
2	4	10	28	2	0	0
	6	16	21	2	0	26
	8	16	9	2	3	67
	10	18	3	1	10	90
	12	16	1	0.5	9	96
7	4	17	17	2	0	40
	6	17	5	2	6	83
	8	15	0		15	100
	10	11	0		11	100

在总剂量相等的 2 天及 4 天疗法中，11.4 毫克/鼠/日 $\times$ 2 组的减虫率为 94%，显著高于 5.7 毫克/鼠/日 $\times$ 4 组的 76%，同为 2 天疗法，每日一次或每日分 2 次服 11.4 毫克/鼠的疗效无明显差异(表 4)。5.7 毫克/鼠/日 $\times$ 8 组的减虫率为 86%，其总剂量虽较 5.7 毫克/鼠 $\times$ 4 组的大一倍，但疗效并无明显增加。

表 4 总剂量相等疗程不同的疗效比较

疗 法 毫克/鼠/日 $\times$ 日	解 剖 鼠	平均虫数士标准误		痊 愈 鼠	减虫率 % 组间比较
对 照	23	28	1		
5.7 $\times$ 4	13	7	2	2	76 95 } $P < 0.02$
(5.7 $\times$ 2)/日 $\times$ 2	14	2	1	9	
11.4 $\times$ 2	19	2	1	13	

表 5 F 30385 不同途径给药治疗小白鼠血吸虫病的疗效

给药途径	疗 法 毫克/鼠/日 $\times$ 日	解 剖 鼠	平均虫数士标准误		痊 愈 鼠	减 虫 率 %
对 照		24	19	2		
口 服	11.4 $\times$ 2	11	3	2	7	84
腹腔注射	4.3 $\times$ 2	15	13	3	1	*
肌肉注射	4.3 $\times$ 2	18	15	2	0	*
对 照		25	29	1		
口 服	11.4 $\times$ 2	7	2	2	4	93
腹腔注射	4.3 $\times$ 4	10	2	1	2	93
静脉注射	2.1 $\times$ 4	18	30	1	0	0

\* 平均虫数与对照组比无明显减少  $P > 0.05$ 。

在等毒性基础上按不同途径给药时，口服 11.4 毫克/鼠/日 $\times$ 2 组的减虫率达 89%。

腹腔注射 4.3 毫克/鼠/日  $\times 2$  组无明显减虫率,当延长疗程增加总剂量一倍,即 4.3 毫克/鼠/日  $\times 4$  时,疗效明显增加;但静脉注射 2.1 毫克/鼠/日  $\times 4$  无效,疗程结束时解剖数鼠亦未见雌虫色素有减少或其他改变。肌肉注射 4.3 毫克/鼠/日  $\times 2$  亦无疗效(表 5)。

(2) 治疗家兔血吸虫病的疗效: 家兔于感染尾蚴后 5 周口服 50 毫克/公斤/日  $\times 7$  的平均虫数已较对照组减少 64%。剂量增至 200 及 250 毫克/公斤/日时,减虫率未见明显增加,分别为 85% 及 86%。腹腔注射 60 毫克/公斤/日  $\times 5$ , 大部分兔不能耐受而死亡,存活兔的减虫率可达 87%;静脉注射 35 毫克/公斤/日  $\times 7$  时无效(表 6)。

表 6 F 30385 治疗家兔血吸虫病的疗效

给药途径	疗 法 毫克/鼠/日 $\times$ 日	解 剖 兔	平均虫数 $\pm$ 标准误	痊 愈 兔	减 虫 率 %
对 照		6	171 7		
口 服	100 $\times$ 7	5	35 12	0	79
口 服	200 $\times$ 7	5	26 6	0	85
口 服	250 $\times$ 7	5	23 7	0	86
对 照		7	165 14		
口 服	50 $\times$ 7	7	58 14	0	64
口 服	100 $\times$ 7	7	45 11	1	72
口 服	200 $\times$ 7	6	44 6	0	73
对 照		7	158 10		
静脉注射	35 $\times$ 7	4	146 12	0	*
腹腔注射	60 $\times$ 5	2	20 10	0	87

\* 平均虫数与对照组比无明显减少  $P > 0.05$ 。

(3) F 30385 与 F 30066 治疗小白鼠与家兔血吸虫病的疗效比较: 两药按等毒性剂量等疗程给药时, F 30385 治疗小白鼠血吸虫病的疗效显著比 F 30066 高。治疗家兔血吸虫病的减虫率亦以 F 30385 的为高。50 毫克/公斤 F 30385 组的疗效与 70 毫克/公斤

表 7 F 30385 与 F 30066 治疗动物血吸虫病的疗效

动 物	药 物	疗 法	动物数	平均虫数 $\pm$ 标准误	减虫率 %	组间比较
小白鼠	①	对 照	17	30 1		
	② F 30385	11.4 毫克/鼠/日 $\times 2$	16	3 1	89	与④比 $P < 0.01$
	③ F 30385	11.4 $\times 1$	10	16 3	48	与⑥比 $P < 0.01$
	④ F 30066	19.8 $\times 2$	11	14 3	51	
	⑤ F 30066	19.8 $\times 1$	5	29 3	0	
兔	①	对 照	6	171 15		
	② F 30385	50 毫克/公斤/日 $\times 7$	7	46 7	73	与⑥比 $P < 0.02$
	③ F 30385	100 $\times 7$	8	31 3	82	
	④ F 30066	70 $\times 7$	7	66 10	61	
	⑤ F 30066	140 $\times 7$	7	49 5	72	
犬		对 照	3	157 19		
	F 30385	50 毫克/公斤/日 $\times 14$	3	3 2	98	
	F 30385	100 $\times 7$	4	10.5 9	93	

F 30066 组的无统计上的明显差异,大剂量 F 30385 组的疗效显著高于大剂量 F 30066 组的(表 7)。

(4) 治疗家犬血吸虫病的疗效: 10 只犬于感染 248—252 条尾蚴后 6 周, 3 犬(犬<sub>1</sub>、犬<sub>2</sub>及犬<sub>3</sub>)按 50 毫克/公斤/日×14 的疗法治疗, 4 犬(犬<sub>4</sub>、犬<sub>5</sub>、犬<sub>6</sub>及犬<sub>7</sub>)按 100 毫克/公斤/日×7 的疗法治疗。各犬每日口服一次 F 30385 肠衣片。余 3 犬留作对照。动物于治毕 4 周后解剖。结果,对照组的平均虫数±标准误为 157±19, 50 毫克/公斤/日×14 及 100 毫克/公斤/日×7 组分别为 3±2 及 10.5±9, 减虫率各为 98% 及 93%(表 7)。在治疗的 7 犬中有 3 犬(犬<sub>4</sub>、犬<sub>5</sub>及犬<sub>7</sub>)解剖时未能找到成虫,解剖前多次粪便孵化亦未查到毛蚴。

## (二) 毒性反应

**1. 对正常小白鼠及兔的毒性** 小白鼠一次口服 12 毫克/鼠的 F 30385 或尾静脉注射 2 毫克/鼠后,均可出现为时数分钟的全身抖动,后即恢复正常。如剂量增大,一部分鼠发生严重阵发性全身抽搐而死亡。小白鼠口服 F 30385 或腹腔注射或静脉注射一及二次的 LD<sub>50</sub> 见表 8。

表 8 F 30385 与 F 30066 对小白鼠的半数致死量

机率单位法<sup>[4]</sup>

药 物	给药途径	给药次数	观察天数	平均室温 ℃	LD <sub>50</sub> 毫克/公斤/日	平均可信限 (P = 0.95)
F 30385	口 服	1	3	19	979	±98 毫克/公斤
F 30385	腹腔注射	1	3	19	256	18
F 30385	静脉注射	1	3	27.5	101	8
F 30066	口 服	1	3	19	1621	321
F 30385	口 服	2	5	19	575	45
F 30385	腹腔注射	2	5	19	224	15
F 30066	口 服	2	5	21.7	1183	112

4 只兔口服 1.2 克/公斤后,均死于给药后的 24 小时内。死前未见发生抽搐。口服 300 及 600 毫克/公斤/日的 2 只兔,于服药次日起食量明显减少或不进食,前者连服药 5 天,后者连服药 2 天而死亡。一只兔的两侧臀部交替肌肉注射 70 毫克/公斤/日(溶于 5 毫升生理盐水中)共 5 日,注射局部有因组织液渗出而引起的肿胀。停药 10 天后尚未完全消退。2 只兔由耳缘静脉注射 70 毫克/公斤的 5 毫升溶液,当注射量仅一半,即开始注射后 2 分钟左右,动物发生挣扎。注射毕,全身抖动,旋即抽搐,躯体伏地不能站立。数分钟后,一兔瘫倒地上,于给药 14 分钟后因呼吸困难而死亡。另一兔在给药后的 40 分钟内,每相隔数分钟出现一次短暂的抽搐或跳窜,并嘶叫及流涎。尔后伏于地上,再经 10 余分钟起立爬行,以后完全恢复正常。静脉注射每次剂量减为 35 毫克/公斤时,虽连续给药 5 天并未发生严重反应或死亡,仅在每次注射毕有短时间的全身性抖动,约经 10 数分钟而恢复正常。

**2. 对犬的毒性** 将 F 30385 药液直接灌入犬胃中, 10 数分钟后即连续多次地呕吐。用肠衣片治疗 7 只血吸虫病犬的主要反应为胃肠道的刺激现象。每日剂量较大(100 毫克/公斤),反应亦较重。有的犬于服药后 2 次几乎每日呕吐,可吐出破裂或完整的药丸。但有的犬仅在 14 天疗程末呕吐 1—2 次粘液。服药期间各犬食量明显减少。疗程末个别

犬出现腹泻及排出冻浆状褐色血便。每日服 100 毫克/公斤的一只犬(犬)于疗程结束后即死亡,说明大剂量短疗程疗法不安全。其余犬在停药次日食量均开始好转,大便亦渐成形而正常。

正常犬 2 只服药(100 毫克/公斤/日及 50 毫克/公斤/日共 14 日)前后每周一次的各项实验室检查结果,除血常规检查中白细胞总数于服药后有所增加外,血清磺溴酞钠潴留率、血清谷丙转氨酶活力、全血非蛋白氮、尿沉淀镜检及心电图等各项检查结果未见异常。

感染血吸虫病的 4 只犬按 100 毫克/公斤/日  $\times 7$  治毕后,白细胞总数普遍增加一倍以上,部分犬的血细胞分类见淋巴细胞或嗜酸性白细胞增多。各犬的红细胞数及血红蛋白未见明显改变。犬治毕后排出大量血便,周身无力,次日上午作心电图见心率增快,同日下午死亡。4 犬服药后的平均血清磺溴酞钠潴留率及血清谷丙转氨酶活力,与服药前相比未见有明显的差异。个别犬服药后虽有升高,但停药一周即恢复。服药一周后的全血非蛋白氮较感染 6 周服药前有明显上升,尿沉淀镜检见上皮细胞和白细胞增加。停药一周,非蛋白氮恢复正常,尿中的细胞数亦减少。感染 6 周各犬的 Lugol 碘试验由感染前的一~± 变为 ++~+++ ,治疗后未见加重,反而好转,但感染对照组犬于相应时间检查则是 ++++ 强阳性反应。该反应似能反映病情的好坏。

一只重 7 公斤的雄性正常犬,由静脉一次注射 30 毫克/公斤的 F 30385, 药物系溶于 5 毫升台氏液中。注射药液完毕,动物全身颤抖,前肢前伸,后肢弯曲,躯体贴地,不断抖动前移,继则交替出现窜跳与短期的缓解。窜跳时前肢虽似欲向前伸,但后肢卷曲拉力反使躯体朝后移。注射约 15 分钟后,头始转动,20 分钟左右恢复正常站立姿势,1 小时后完全恢复正常。

**3. 对动物内脏的毒性** 3 只兔一次口服 1.2 克/公斤后,死于 24 小时内。解剖见胃壁内有散在性出血点。一兔有小块胃粘膜剥脱,整个小肠明显充血并有小出血点及粘膜脱落,大肠无明显变化。肾脏切面见有出血现象。

2 只正常犬按 100 毫克/公斤/日及 50 毫克/公斤/日服药 14 日后即解剖。小肠及大肠粘膜均有不同程度的坏死与脱落,小肠部分的受损尤为明显,部分粘膜尚有出血。病理切片检查见胃粘膜层有单核细胞及分叶核粒细胞的不同程度的浸润。肠粘膜层亦有大量单核细胞、淋巴细胞及分叶核粒细胞的严重浸润。肾曲管上皮细胞界限不清,呈颗粒样崩解,部分肾曲管上皮细胞呈明显的脱落或与管壁剥离。肝脏的构造一般正常,肝窦稍有扩张和充血。未见其他脏器有何明显变化。

小白鼠连续口服 15 毫克/鼠/日共两日,组织切片所见病变主要亦为胃肠粘膜、肾及肝的受损。疗程结束后 3—4 周解剖的动物,其肾、肝病变更减轻,胃肠道结构除十二指肠绒毛粘膜尚未完全恢复外,基本上已接近于正常。

## 讨 论

一系列的实验治疗资料表明, F 30385 是继 F 30066 之后又一个具有较强的杀血吸虫童虫与成虫的口服药物。F 30385 治疗小白鼠与家兔血吸虫病的疗效比用等毒性剂量 F 30066 治疗的疗效好。F 30385 治疗犬血吸虫病的总剂量为 700 毫克/公斤(相当于小

白鼠 LD<sub>50</sub> 的 7/10) 时, 其滅虫率为 93—98%, 与用 F 30066 总剂量 910 毫克/公斤(相当于小白鼠 LD<sub>50</sub> 的 7/10) 治疗的结果相仿<sup>[1]</sup>, 但 F 30385 治愈的犬数较多。

动物口服 F 30385 所致的毒性反应基本上与 F 30066 相仿, 但 F 30385 所致肝脏的病变更似较轻, 犬服 F 30385 后亦未见有 F 30066 所致的严重血尿。犬在口服 F 30385 药液后很快引起呕吐, 每日一次口服治疗剂量的肠衣片亦不能完全避免呕吐及腹泻, 这表明 F 30385 对犬胃肠道的刺激作用比 F 30066 的大。因此需改进 F 30385 的剂型或研究 F 30385 的其他盐, 以找出疗效高和毒性低的药。由于 F 30385 的疗效比 F 30066 高, 毒性反应相似, 故在改进剂型后可于临床进行谨慎和周密的观察。

不同途径给药治疗小白鼠与兔血吸虫病的结果得出, 疗效以口服组的最好, 腹腔注射组次之。静脉注射和肌肉注射组虽给予较大的剂量仍完全无效。由于体外实验证明 F 30385 有直接杀虫作用<sup>[5]</sup>, 与 F 30385 同类型的 F 30066 当与血液或组织接触后迅速钝化而失效<sup>[6,7]</sup>, 因此静脉或肌肉注射 F 30385 无效, 很可能也是因为药物进入机体后迅速被钝化失效。

**致謝** F 30385 粉及其腸衣片均系化工部上海医药工业研究院贈給。張應民、勵正康、楊惠中、王翠英、徐月琴等同志參加本文的部分工作。唐瑞珍同志協助分析心电图。均此致謝。

### 参 考 文 献

- [1] 邵葆若、蕭樹華、何毅勛、張應民、席裕瑞、毛守白: F 30066 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、湛崇清、商韵征、潘秋如: “肠移”法初筛口服预防性治疗血吸虫病药物的研究, 药化学报, 1964, 11, 819—823。
- [3] 邵葆若、蕭樹華、湛崇清、潘秋如、徐月琴: 口服防治血吸虫病新药的初筛方法, 药化学报, 1964, 11, 363—369。
- [4] 顾汉颐: 生物检定讲义, 1958, 50—56 页, 上海科学技术出版社。
- [5] 蕭樹華、徐月琴: 三种硝基咪唑丙烯酰胺类化合物对体外血吸虫作用的一些观察, 中国科学院寄生虫病研究所 1964 年年报。
- [6] 黄左钺、王根法、于滋洲: Observations on the Fate of F 30066—A New Schistosomicide—in Man and in Laboratory Animals, Chinese Med. J., 1963, 82, 242。
- [7] 蕭樹華、商韵征: 宿主组织对 F 30066 抗血吸虫作用的影响, 药化学报, 1964, 11, 36—41。

## EXPERIMENTAL STUDIES ON F30385—A NEW ANTISCHISTOSOMAL DRUG

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

HO YI-HSUN AND XI YU-RUI

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

### ABSTRACT

The present paper deals with another antischistosomal agent of the nitrofuran series: F30385,  $\beta$ -(5-nitro-2-furyl)acryl (N-piperidinyl-1-ethyl) amide hydrochloride. This drug, synthesized by Shanghai Research Institute of Pharmaceutical Industry of the Ministry of Chemical Industry, was found to possess strong vermifugal effect in both the larval form and adult schistosomes. In mice, the  $LD_{50}$  of F30385 administered orally was  $979 \pm 98$  mg/kg ( $P = 0.95$ ). It is much more efficacious against schistosomula than the adult form in mice. When a single oral dose of F30385 was administered to mice within a period ranging from 4 to 11 days after exposure to cercariae, the final rates of worm reduction reached as high as 90% and a great number of mice in each group were free from infection. When F30385 was given on the 32nd day after exposure, the worm reduction rate was 46%. The therapeutic efficacy of F30385 was significantly higher than that of F30066 in mice, rabbits, and dogs treated orally at the equitoxic dose level. No antischistosomal effect was observed in mice and rabbits treated with F30385 by intramuscular or intravenous route. Therapeutic dosages of F30385 caused gastro-intestinal irritations and a certain degree of damage to the renal tubules in experimental animals. The pathological changes in mice tended to recover gradually after the cessation of treatment. It is considered that its use in clinical trials might be worth while.