

呋喃嘧酮实验治疗丝虫病的研究

席裕瑞 杨元清 杨惠中 徐裕信 郭惠芳 聂晋华 刘和香

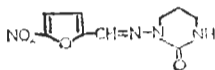
(中国医学科学院寄生虫病研究所, 上海)

提要 本文报道抗丝虫新药呋喃嘧酮的动物实验治疗结果。感染棉鼠丝虫的棉鼠, 每天口服呋喃嘧酮 25 mg/kg, 连服 5 天, 成虫全部死亡; 每天剂量增至 100mg/kg, 则可使周围血液中的微丝蚴转阴。感染马来丝虫的长爪沙鼠, 每天口服药物 100-188mg/kg, 连服 5 天, 部分成虫死亡, 周围血液中的微丝蚴明显降低, 腹腔内大部分微丝蚴被杀死, 小鼠一次口服呋喃嘧酮的 LD₅₀ 为 243±31mg/kg。犬每天口服药物 25 或 75mg/kg, 连服 4-7 天, 大剂量组有轻度胃肠道刺激症状, 服药犬的组织学检查示有胃肠道的组织病理损害。

关键词 抗丝虫病药; 呋喃嘧酮; 棉鼠丝虫; 马来丝虫; 毒性; 组织病理检查

自 1947 年发现治疗丝虫病药海群生⁽¹⁾后, 30 多年来国内外均用它作为治疗丝虫病的主要药物。但由于它对成虫的作用较差, 因此远期疗效不高, 且副反应较大, 故极需寻找新的抗丝虫成虫的药物。

1969 年 Foster 等⁽²⁾曾报道呋喃妥因等能杀死多乳鼠的棉鼠丝虫成虫, 但对微丝蚴的作用较差。Lämmler 等⁽³⁾也证实 nifurtimox 及呋喃妥因对棉鼠丝虫的致死作用, 但化疗指数较小。近年来 Lämmler⁽⁴⁾又证实痢特灵对棉鼠丝虫有较好的杀虫作用。我们对该类药物进行了一些研究, 发现呋喃嘧酮具有很好的杀死棉鼠丝虫成虫和微丝蚴的作用。Michels⁽⁵⁾在 1960 年曾报道过呋喃嘧酮的合成方法, 但未见有抗丝虫作用的报道。呋喃嘧酮的化学名为 1-[5-硝基呋喃-2)-甲叉氨基]-四氢嘧啶-2-酮 (M170), 为无味的桔黄色结晶, 见光易分解, 微溶于乙醇、氯仿、丙酮、甲醇, 难溶于水。



方法和结果

一、药物 呋喃嘧酮由上海医药工业研究院供给。用时以 1% 西黄蓍胶配成悬液, 供犬服用的尚加 0.3% 的十二烷基磺酸钠。

二、疗效

1. 棉鼠丝虫 (表 1、图 1): 取棉鼠按常规⁽⁶⁾接种棉鼠丝虫 4 个月后, 挑选在周围血液中微丝蚴密度在 100 条/mm³ 以上的棉鼠, 分组口服不同剂量疗程的呋喃嘧酮、左旋咪唑或海群生, 并于药前及药后的 3, 7, 14, 21, 28, 35 及 42 天分别检查周围血液中的微丝蚴。棉鼠于治毕后 6 周解剖, 仔细观察其胸腔中的成虫变化, 以评价药效。

1) 呋喃嘧酮: 阳性棉鼠每天口服呋喃嘧酮 100-188mg/kg, 连服 5 天后, 其周围血液中的微丝蚴密度明显下降; 开始给药后 4 周则全部转阴。棉鼠于治毕后 6 周解剖时, 其胸腔内的成虫均全部死亡, 且大部分已形成较大的死虫结节。将每天剂量减为 12.5 mg/kg, 连服 5 天, 亦有半数以上的成虫死亡。在观察期间, 对照组的棉鼠周围血液中的微丝蚴未见明显下降, 解剖时在棉鼠的胸腔内均检获许多活虫。

感染棉鼠用呋喃嘧酮 50mg/kg 的 1 天、3 天疗法或 25mg/kg 的 3 天疗法治疗后, 棉鼠周围血液中微丝蚴密度下降缓慢。解剖时受治鼠的全部雌虫已被杀死, 仅部分鼠残留少数雄虫。

病鼠连服 5 天的呋喃嘧酮 50mg/kg/天, 并于停药后第 2 天解剖时发现其胸腔内的全部成虫均已不动, 但雌虫子宫腔内的胚胎微丝蚴

仍非常活泼；停药后第9天则全部死亡，虫体表面有细胞粘着，内部结构模糊，有的已开始形成死虫结节。

表 1 呋喃嘧酮、海群生和左旋咪唑对棉鼠体内棉鼠丝虫的作用

药物	剂量*	鼠数	平均微丝蚴数(每mm ³ 血内)	平均成虫数					平均每鼠死虫数**	
				药前	药后42天	活虫				总数
						雌	雄	总数		
呋喃嘧酮	188×5	5	325	0	0	0	0	0	24	
	150×5	5	326	0	0	0	0	0	23	
	100×5	5	280	0	0	0	0	0	28	
	75×5	5	336	9	0	0	0	0	19	
	50×5	5	369	93	0	0	0	0	21	
	25×5	5	374	236	0	0	0	0	22	
	12.5×5	6	616	464	1.8	2.2	4.0		19	
呋喃嘧酮	50×3	4	331	139	0	2.2	2.2		22	
	50×1	4	950	466	0	1.5	1.5		25	
	25×3	4	568	282	0	5.5	5.5		22	
海群生	400×5	3	354	85	7.0	5.7	12.7		6	
	250×5	3	249	95	17.0	7.0	24.0		3	
左旋咪唑	150×5	3	482	11	3.7	0	3.7		19	
	100×5	3	391	7	5.0	0	5.0		18	
	50×5	3	413	36	10.3	2	12.3		11	
对照		3	446	464	12.0	8.3	20.3		1	

* mg/kg/天×天 ** 结节内和散在死虫的估计数

表 2 呋喃嘧酮、海群生和左旋咪唑对长爪沙鼠体内马来丝虫的作用

药物	剂量(mg/kg/天×天)	鼠数	平均微丝蚴数(每40mm ³ 血内)					腹腔微丝蚴(药后28天)	平均检获成虫数		
			药前	药后天数					活虫	死虫	
				3	7	14	21				28
呋喃嘧酮	100×5	3	44.3	7.0	3.0	4.0	3.7	5.6	75%以上死亡	5.7	4.7
	188×5	3							95%以上死亡	3.0	2.3
海群生	250×5	3	18.3	1.0	1.3	1.3	1.3	3.3	正常	4.7	0.3
	400×5	3							正常	7.0	1.0
左旋咪唑	100×5	3	47.0	1.3	0.7	1.0	1.3	3.7	正常	3.0	0
	150×5	3							30—40%死亡	17.7	2.3
对照		3	18.0	15.5	18.5	16.0	17.0	12.0	正常	14.0	0

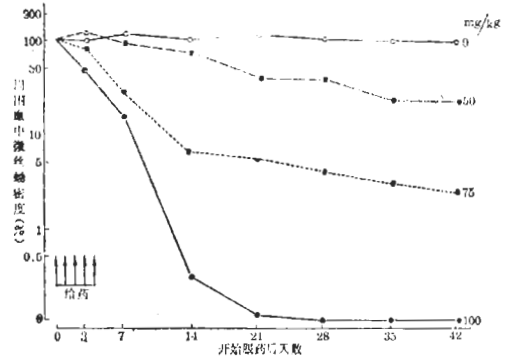


图 1 呋喃嘧酮对棉鼠丝虫微丝蚴的作用，右纵行数字是每天口服剂量(mg/kg)，共服5天

2) 海群生和左旋咪唑：为了与呋喃嘧酮进行比较，取同批感染的阳性棉鼠每天口服海群生 250 及 400 mg/kg 或左旋咪唑 50, 100 及 150 mg/kg，疗程均为 5 天。结果，棉鼠口服两种药物后，其周围血液中的微丝蚴数皆迅速下降，但停药后有不同程度回升。治毕后 6 周解剖时海群生杀成虫的效果甚差，左旋咪唑杀成虫的作用亦不完全。

2. 马来丝虫(表 2)：按常规⁽⁷⁾感染人体周期型马来丝虫的长爪沙鼠，于感染 8 个月月开始治疗，并于给药前及开始给药后 3, 7, 14, 21 及 28 分别检查周围血液及腹腔内的微丝蚴。沙鼠于停药后 4 周解剖，检查淋巴结、淋巴管、心、肺、睾丸及腹腔内的成虫。

1) 呋喃嘧酮：6 只腹腔微丝蚴阳性的沙鼠(其中 3 只兼有微丝蚴血症)，分两组，每天

分别口服呋喃嘧啶 100 及 188mg/kg, 连服 5 天, 其周围血液中的微丝蚴数明显下降; 开始给药后 3 天腹腔中的微丝蚴活力明显降低, 且有部分出现僵直、自溶现象, 其后则死亡的微丝蚴数逐渐增加。剖检时, 在每鼠的肺、淋巴结和腹腔内均发现约占半数的成虫已死亡。将病变的肺和淋巴结作组织学检查, 皆查见有很多结构明显破坏的死虫断面, 其周围除有大量的以中性粒细胞为主的细胞浸润及部分炎细胞侵入虫体外, 尚见有纤维组织包围(图 2, 3)。



图 2 感染马来丝虫的长爪沙鼠每天口服呋喃嘧啶 100mg/kg × 5 天后, 一个月剖杀; 示肺组织内有很多死虫切面, 虫周有较多的炎细胞浸润, 部分则已侵入体内 × 99



图 3 感染马来丝虫的长爪沙鼠每天口服呋喃嘧啶 100mg/kg/天 × 5 后, 一个月剖杀, 淋巴结内有很多死虫切面, 示虫体结构模糊, 虫周有很多炎细胞浸润 × 198

三、毒性

1. 小鼠: 取体重 18—22g 健康雌、雄小鼠, 用简化机率单位法⁽⁸⁾测得 1 次口服呋喃嘧啶观察 3 天的 LD_{50} 为 243 ± 31 mg/kg (95% 可信限)。328.6 mg 组小鼠于给药后 15 分钟即出现呼吸急促。爬行困难, 继之匍伏不动。呈腹式呼吸, 1 个半小时后因抽搐死亡, 不死的小鼠则于 1 天内逐渐恢复正常。

2. 犬: 1) 一般反应: 取体重 6—9kg 的健康犬 8 只, 等分两组, 分别每天口服呋喃嘧啶 75 mg/kg, 3 次分服, 连服 4 天或每天口服 1 次 25 mg/kg, 连服 7 天。犬于服药的同时, 给予 10 mg 灭吐灵 (肌注或口服)。以防止呕吐。结果, 25 mg/kg 组的犬无明显不适反应; 75 mg/kg 组的则有一些食量减少, 其中个别犬呕吐 1—2 次, 活动稍有减少。2) 心电图及常规检查: 上述各犬在给药前、停药后次日、1 周及 2 周作心电图和血、尿常规及肝功能(血清

2) 海群生和左旋咪唑: 阳性沙鼠每天口服海群生 250 及 400mg/kg 或左旋咪唑 100 及 150mg/kg, 连服 5 天后, 其周围血液中的微丝蚴数显著下降, 但腹腔内的微丝蚴除大剂量左旋咪唑组有部分死亡外, 均未见有明显变化。解剖时受治沙鼠的腹腔及睾丸内均找到较多的活虫和少数死虫。

谷丙转氨酶、硫酸锌浊度试验和卢戈耳氏碘试验)检查均无明显变化。

犬于停药后次日作肾功能检查,观察到其血液中的尿素氮为12—26mg%,略高于治前的8—17mg%。但用脲酶法测定呋喃嘧啶饱和和水溶液中的尿素氮时,药液中尿素氮的含量可高达7mg%,故服药犬的尿素氮偏高可能与吸收的药物有关,并非损害肾功能所致。

3. 组织病理观察: 1) 犬: 上述服药犬在停药次日及1个月每组各剖杀2犬,取大脑、小脑、脑桥、延髓、视神经、脑垂体、肾上腺、睾丸、卵巢、心、肺、肝、脾、肾、肠、胃、膀胱等组织作病理切片观察。结果停药后次日解剖的4犬均示有胃肠道变化,胃——粘膜有浅表的变性脱落,间质有充血、水肿及炎细胞浸润。大剂量组中有1犬(犬21)的腺体上皮细胞示有变性或核丝状分裂相轻度增加。小肠——绒毛固有膜及粘膜间质有不同程度充血、水肿和炎细胞浸润,部分绒毛出现片、块状的浅表坏死,肠腺上皮细胞核浓缩及丝状分裂相增加,外层纵肌有点状软化灶形成。大肠——粘膜有局限性的浅表脱落,间质有轻度充血及炎细胞浸润,犬21的肠腺上皮细胞核丝状分裂相有轻度增加。此外,犬21可查见肝细胞有轻度浊肿,以及胆囊、肾及膀胱等有轻度充血。其它组织皆无明显病变。上述胃肠道的病变于停药1个月后尚未发现。2) 小鼠: 体重20—24g的健康雌、雄小鼠10只,每天口服呋喃嘧啶122mg/kg(1/2LD₅₀),连服10天,于停药次日及1个月分别解剖6及4鼠,取上述各组织进行病理观察,结果均未见明显异常。

讨 论

自六十年代末发现呋喃妥因等有抗丝虫作用后,有关硝基呋喃类化合物的抗丝虫研究受到重视。在研究硝基呋喃类药物的抗丝虫作用时,又观察到nifurtimox⁽³⁾、痢特灵⁽⁴⁾及呋喃西林⁽⁶⁾等都具有较强的杀棉鼠丝虫成虫的作

用。我们认为其杀虫作用可能与5-硝基呋喃2位上的—CH=N—N—或其延长体系—CH=(CH)R—CH=N—N—基团⁽⁶⁾有关,故又对一系列化合物进行筛选,发现其中的呋喃嘧啶具有较好的杀棉鼠丝虫成虫和微丝蚴的作用。在我们的实验条件下棉鼠丝虫成虫对呋喃嘧啶的作用比微丝蚴更为敏感,当每天的口服剂量为25mg/kg,连服5天时能杀死全部棉鼠丝虫成虫,这与海群生对微丝蚴有很强的杀灭作用,而对成虫作用较差⁽⁹⁾有所不同。左旋咪唑对丝虫成虫虽有杀死作用,但作用不够完全^(10,11),而且在我们所用的较大剂量(150mg/kg/天×5)时已有动物死亡。

呋喃嘧啶的毒性试验表明小鼠连服10天的1/2 LD₅₀剂量时,对组织器官无明显损害,犬连服4天小鼠的1/3 LD₅₀剂量时,除有轻度消化道反应外,对心血管和神经系统以及肝、肾功能等亦无明显损害,而感染棉鼠丝虫的棉鼠每天口服小鼠的1/10 LD₅₀的剂量,连服5天时,能杀死所有的成虫。因此,这一化合物值得进行临床试用,以观察对人体丝虫病的疗效。但鉴于药物对胃肠道有一定的刺激作用,故进行临床试用时宜适当改进药物剂型。

致谢 承邵葆若、肖树华两位同志积极支持并提供宝贵意见。

参 考 文 献

- 1 Hewitt RI, White E, Wallace WS, Stewart HW, Kushner S, Subbarow Y. *J Lab Clin Med* 1947 Nov; 32 (11):1304
- 2 Foster R, Pringle G, King DF, Paris J. *Ann Trop Med Parasitol* 1969 Mar; 63 (1):95
- 3 Lämmler G, Wolf E. *Tropenmed Parasitol* 1977 Jun; 28 (2):205
- 4 Lämmler G, Sängler I, Wegerhof PH. *Tropenmed Parasitol* 1978 Jun; 29 (2):178
- 5 Michels JG. *J Org Chem* 1960 Dec; 25 (12):2246
- 6 席裕瑞、许锦江、任燕芬、袁以真、陶国英、赵美鑫、徐裕信. 药学学报 1979年8月;14 (8):455

- 7 遵义医学院寄生虫组. 动物学报 1977年6月;23(2):219
- 8 顾汉颐. 生物检定讲义. 第1版. 上海: 科技卫生出版社, 1958:50-52
- 9 Hawking F. *Prog Drug Res* 1966; 9:191
- 10 Rogers R, Denham DA. *J Helminthol* 1976 Mar; 50 (1):21
- 11 许锦江、袁以真、丁文彬、朱良、罗幸福、甘耀成、潘土贤. 中华内科杂志 1978年9月; 17 (5): 374

Acta Pharmacologica Sinica 1980 Sep; 1 (1):56—60

EXPERIMENTAL THERAPY OF FILARIASIS WITH FURAPYRIMIDONE

XI Yu-rui, YANG Yuan-qing, YANG Hui-zhong, XU Yu-xin, GUO Hui-fang, NIE Jin-hua, LIU He-xiang

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

ABSTRACT It was found in animal tests that furapyrimidone, 1-[5-nitrofurayl-2) methylene amino] tetrahydropyrimidone-2-one, was an effective antifilarial agent. When cotton rats infected with *Litomosoidescarinii* were treated orally with furapyrimidone in the daily dose of 25 mg/kg for 5 consecutive days, all adult worms in the pleural cavity were killed. If the daily dose was increased to 100 mg/kg, the microfilariae in the peripheral blood were eradicated. When given orally to mongolian jirds infected with *Brugia malayi* in the daily dose of 100—188 mg/kg for 5 consecutive days, part of the adult worms

and a greater part of microfilariae in the peritoneal cavity as well as in the peripheral blood were killed. The LD₆₀ in mice treated orally with a single dose of furapyrimidone was 243±31 mg/kg. When the drug was given to dogs at 25 or 75 mg/kg/day for 4—7 days, only the 75 mg/kg group exhibited some mild vomiting and a decrease of food intake. The histopathological lesions were of little importance.

KEY WORDS antifilarial agent; furapyrimidone; *Litomosoides carinii*; *Brugia malayi*; toxicity; histopathological examination