

# 槟榔合并呋喃丙胺 治疗血吸虫病的动物实验

药学系药理学教研室

呋喃丙胺是我国创制的,世界上第一种对日本血吸虫病有确切疗效的非锑性药物。该药适应证较广,安全性较高,但由于疗程需要一个月以上,故不便于普及。近年上海寄生虫病研究所根据呋喃丙胺的代谢规律、作用方式和敌百虫能麻痹血吸虫虫体并使之肝移的特性,设计成功呋喃丙胺和敌百虫合并疗法,使疗程缩短到10天之内<sup>(1)</sup>。但敌百虫系有机磷抗胆碱酯酶药,对于人体副作用较大,因此进一步寻找其他能够增强呋喃丙胺疗效的药物是值得探讨的问题。

五十年代末,国内若干地区曾将以槟榔为主药的中药复方制剂用于治疗血吸虫病,对其疗效各方说法不一<sup>(2)</sup>。在实验室研究方面,1959年中国医科院寄研所报告苍(耳子)槟(榔)合剂可使小鼠体内的血吸虫肝移,但以其与酒石酸锑钾合用治疗血吸虫病鼠,没有增效作用<sup>(3)</sup>。1972年我校试验槟榔的抗血吸虫作用,发现给血吸虫病鼠喂槟榔制剂一次,即能使大部分虫体肝移,但连续给药多日不能使小鼠体内的虫数减少,也不能提高六氯对二甲苯对血吸虫病兔的疗效<sup>(4)</sup>。国外1966年Barker氏等报告槟榔碱在 $2 \times 10^{-7}$ M与 $5 \times 10^{-6}$ M的浓度已分别足以麻痹曼氏血吸虫的吸盘与体肌,在这方面的效力超过敌百虫50~100倍<sup>(5)</sup>。

根据上述资料,我们认为槟榔制剂虽然不能单独用来治疗血吸虫病,但它具有麻痹血吸虫并使之肝移的作用是比较肯定的,如果合并呋喃丙胺治疗血吸虫病,或可发挥增效作用,于是进行了本实验。

## 实验方法与结果

### 一、槟榔煎剂促使小鼠体内血吸虫肝移作用之观察

槟榔煎剂以花槟榔粗粉煎成,每毫升相当于药材4克。此种煎剂给小白鼠灌胃时之LD<sub>50</sub>为 $0.30 \pm 0.06$ 毫升/10克体重。阿托品溶液由硫酸阿托品加蒸馏水配制而成,其浓度为1毫克/毫升。

选取体重20克左右的小白鼠69只,每鼠经腹部皮肤接种日本血吸虫尾蚴35条。于接种后第35~36日进行槟榔促血吸虫肝移作用之观察。将感染小鼠分成5组,分别以灌胃器给予各种药物,具体方案详见表1。给药后经不同时间将小鼠杀死,在门静脉入肝处撕断血管,分别检查肝区血管中及门静脉残端和肠系膜静脉中的血吸虫数,计标各组小鼠平均每鼠含虫数和平均肝区虫数占总虫数的百分率,并将此百分率进行组间差异的显著性测验,所获结果亦列于表1。从表1可以看出,服槟榔煎剂的血吸虫病鼠平均肝区虫数占总虫数的百分率显著高于对照组病鼠。服槟榔煎剂8小时后杀死的病鼠肝区虫数的百分率显著低于服同剂量槟榔煎剂而于1.5小时后杀死的病鼠。而槟榔加阿托品组病鼠肝区虫数占总虫数的百分率与对照组比较无显著差异。

### 二、槟榔煎剂合并呋喃丙胺治疗家兔血吸虫病之试验

槟榔煎剂以花槟榔粗粉煎煮而成,每毫升相当于药材0.5克。呋喃丙胺混悬液以呋喃

表1 槟榔煎剂促血吸虫肝移作用之观察结果

组别	小鼠数	平均每鼠虫数 ±SE	平均肝区虫数占总虫 数之百分率±SE	平均肝区虫数占总虫数百分 率组间差异的显著性测验	
对照组	20	27.1±1.7	22.9±3.3		
槟榔组	槟榔煎剂0.14毫升/10克体重灌胃, 给药后1.5小时解剖	10	29.0±1.6	93.0±4.0	与对照组比较P<0.01, 差异非常显著
	槟榔煎剂0.14毫升/10克体重灌胃, 给药后8小时解剖	9	21.9±4.6	38.5±7.4	与对照组比较P<0.05, 差异显著
	槟榔煎剂0.07毫升/10克体重灌胃, 给药后1.5小时解剖	20	24.7±1.3	63.9±5.9	与对照组比较P<0.01, 差异非常显著
槟榔加阿托品组	槟榔煎剂0.07毫升/10克体重灌胃 硫酸阿托品0.1毫克/10克体重皮下注射 给药后1.5小时解剖	10	26.2±1.9	33.0±5.2	与对照组比较P>0.05, 差异不显著

丙胺结晶粉添加适量羧甲基纤维素及水后在乳钵中研磨而成, 每毫升含主药8毫克。阿托品溶液由硫酸阿托品加蒸馏水配制而成, 其浓度为5毫克/毫升。

选取体重2~3公斤的家兔48只, 经腹部皮肤接种日本血吸虫尾蚴(第1批每兔200条, 第2批每兔250条), 再饲养45天后分组给药治疗, 各组家兔的给药方案详见表2。

停药后15~16天将兔解剖, 在门静脉入肝处切断血管, 分别检查肝区血管中及门静脉残端和肠系膜静脉中的血吸虫数, 比较各组病兔体内残存血吸虫之形态。所获结果亦归纳于表2。

第一批实验治疗的结果, 单用呋喃丙胺的A组的平均虫数虽然显著少于未给药的C组, 但以呋喃丙胺加槟榔治疗的B组的平均虫数则更显著地少于A组, 在肝区检获的虫子也有较明显的退化现象。在第二批实验治疗中, 单用呋喃丙胺的D组的平均虫数虽比作为对照的G组为少, 但差异不够显著。呋喃丙胺加槟榔的E组的平均虫数则非常显著地少于G组, 残存虫体也有较明显的形态变化。呋喃丙胺加槟榔和阿托品的F组的平均

虫数多于呋喃丙胺加槟榔的E组, 而与单用呋喃丙胺的D组相近。

### 讨 论

通过上述实验, 获得以下几点认识: 1. 给血吸虫病鼠口服槟榔煎剂1.5小时后就促使血吸虫明显肝移。但此后随着药效的消退, 肝移的血吸虫仍可返回肠系膜区域。2. 以槟榔煎剂合并呋喃丙胺治疗血吸虫病兔, 可提高减虫率。3. 槟榔制剂促使血吸虫肝移, 提高呋喃丙胺杀虫率的作用可因同时给予阿托品而消减。根据上述结果, 我们认为在适当的条件下, 槟榔制剂可以作为临床上用呋喃丙胺治疗血吸虫病时的辅助药物, 以达到缩短疗程、提高疗效之目的。

槟榔对于蠕虫病的治疗作用在1,400余年前的陶弘景《名医别录》中已有记载。近年, 它对牛肉绦虫病、猪肉绦虫病、膜壳绦虫病、裂头绦虫病和姜片虫病的疗效已陆续得到现代临床观察的证明<sup>(6)</sup>。本实验又证明槟榔对于血吸虫病也有作用。槟榔碱的衍生物可能是今后寻找抗血吸虫病药物的一个新方向。

关于槟榔提高呋喃丙胺杀虫率的机制,

表2 槟榔合并呋喃丙胺治疗血吸虫病兔之结果

实验批号	组别	药物、剂量及疗程	解剖兔数	每兔平均虫数					减虫率(%)	平均虫数差异的显著性测验
				雌	雄	肝*	肠**	合计 ±SE		
I	A	呋喃丙胺80毫克/公斤/日×7日, 灌胃	7	20.9	26.1	1.6	45.4	47.0 ±7.7	59.2	与C组比较, P<0.05差异显著
	B	呋喃丙胺80毫克/公斤/日×7日, 灌胃, 50%槟榔煎剂14毫升/公斤/日×7日, 灌胃	9	0.6	10.0	9.3	1.3	10.6 ±2.3	90.8	与A组比较, P<0.01差异非常显著
	C	不给药	10	40.6	74.7	9.9	105.4	115.3 ±11.2		
II	D	呋喃丙胺80毫克/公斤/日×7日, 灌胃	6	44.1	45.5	1.0	88.6	89.6 ±9.1	32.1	与G组比较, 0.10>P>0.05差异不够显著
	E	呋喃丙胺80毫克/公斤/日×7日, 灌胃, 50%槟榔煎剂14毫升/公斤/日×7日, 灌胃	4	17.8	30.5	9.0	39.3	48.3 ±11.4	63.4	与G组比较, P<0.01, 差异非常显著, 与D组比较, P<0.05, 差异显著
	F	呋喃丙胺80毫克/公斤/日×7日, 灌胃, 50%槟榔煎剂14毫升/公斤/日×7日, 灌胃, 硫酸阿托品2毫克/公斤/日×7日, 皮下注射	5	40.2	45.8	1.6	84.4	86.0 ±9.7	34.8	与D组比较, P>0.05差异不显著, 与E组比较, P<0.05, 差异显著
	G	不给药	7	56.6	75.3	12.1	119.8	131.9 ±10.1		

\*肝区血管

\*\*门静脉残端和肠系膜静脉

我们认为可能与敌百虫增强呋喃丙胺疗效的原理<sup>(1)</sup>相似, 即麻痹血吸虫的运动功能, 从而使原来存在于肠系膜下静脉中的血吸虫被血流带到呋喃丙胺分布浓度较高的门静脉及其分支中<sup>(7)</sup>, 使宿主体内的血吸虫无遗漏地遭到呋喃丙胺的打击。槟榔对于日本血吸虫的麻痹作用可能由其中所含的槟榔碱等成分所致。Barker氏等曾报道在曼氏血吸虫的肌肉组织中存在着胆碱能受体, 乙酰胆碱、氨甲酰胆碱和槟榔碱等可以通过这类受体的作用使血吸虫麻痹, 而阿托品可以阻断这些拟胆碱药对虫体胆碱能受体的作用<sup>(6)</sup>。在这方面日本血吸虫与曼氏血吸虫是否一致, 我们拟进一步进行试验。

在将呋喃丙胺槟榔合并疗法过渡到临床之前, 应当考虑病人对槟榔制剂的耐受能力。因为: 1. 根据小鼠和家兔的试验, 槟榔制剂必须用较大剂量才能使宿主体内的血吸虫肝移, 对呋喃丙胺产生协同作用。2. 槟榔用于驱除绦虫和姜片虫的剂量虽为60~

100克<sup>(8)</sup>, 但多属单次给药, 而合并呋喃丙胺治疗血吸虫病时需要连续多次给药。3. 由于阿托品在减轻槟榔制剂毒性的同时也将抵消它对血吸虫的作用, 给病人服用槟榔制剂时势必不能使用阿托品以对抗其不良反应。最近我们的协作单位进行了初次临床试验, 选择血吸虫病患者29名, 每日口服呋喃丙胺肠溶片60毫克/公斤及由30克槟榔粗粉制成的煎剂, 连续10天; 另以30名接受呋喃丙胺加敌百虫肛栓治疗的患者作为对照。服药期间的反应以呋喃丙胺加槟榔治疗的病人为轻, 停药后劳动力的恢复也是这一部分病人较快。治疗后6个月复查, 以呋喃丙胺加槟榔治疗的病人粪孵化全部阴性<sup>(8)</sup>。当然这仅只是一次初步试验, 呋喃丙胺槟榔合并疗法还有待于更多的实践来给予最后评价。

## 参 考 文 献

1. 萧树华等: 敌百虫直肠给药合并呋喃丙胺治疗家兔血吸虫病的实验研究。中华医学杂志53: 391, 1973。

(下转第26页)

长期应用考的松，引起全身水肿等副反应，在加服中草药藤梨根和利湿药的同时，逐渐停用皮质激素，14年来未曾复发。

二、强的松或其相当量超过20毫克/日或更多时，继发感染的发生率随之增高<sup>(9)</sup>，広根报告寻常型与增殖型用强的松相当量100毫克/日以下的56例中，有5例(8.9%)死亡，1例死于天疱疮，4例死于激素副反应所致的感染(败血症1例、肺炎3例)；而100毫克/日以上的8例中，2例(25%)死亡(天疱疮与肺炎各1例)<sup>(4)</sup>。因此，皮质激素副反应的发生率，大剂量较小剂量为高，且多数死于感染。其他作者也有类似报道<sup>(3, 5, 9, 10)</sup>。在本组100毫克/日以上的2例中，1例死于败血症也支持这点。这是皮质激素抑制炎症、抑制抗体产生、促进蛋白异化作用、造成机体对感染的防御机能降低，以致感染后又不易控制的结果。

三、从本组寻常型26例看，完全控制的18例中(强的松相当量均在100毫克/日以下)，有绿脓杆菌感染2例，而部分控制与不能控制的8例中(强的松相当量有2例在100毫克/日以上)，却有7例。感染季节，夏季7例，冬季2例。感染时间，除1例在入院后两天因绿脓杆菌败血症死亡外，其余均在入院后1~2周或数月后发生。因此，绿脓杆菌感染可能与夏季有关；也可能与皮疹不易迅速控制时，皮质激素的反复增量与长期应用、广谱抗菌素的大量使用和天疱疮本身存在着大片创面等有密切关系。当创面感染绿脓杆菌时，多同时伴有凝固酶阳性的金黄色葡萄球菌与大肠杆菌感染。创面渗液和坏死组织，糜烂周围形成的水泡和皮肤棘层松懈所致的裂隙，都有利于细菌的隐藏和繁殖，即使外观正常的新水泡，作疱液培养也证实有对多种抗菌素不敏感的细菌生长。由此看来，一方面是皮疹创面本身容易

(上接第3页)

2. 卫生部医学科学研究委员会血吸虫病小组：1959年寄生虫病研究资料汇编，156~160页，1960。
3. 萧树华等：槟榔制剂对小白鼠血吸虫病的疗效试验。中国医学院院寄研所年报，上册，92页，1959。
4. 浙江医科大学血防科研小分队：槟榔制剂抗血吸虫病作用的实验观察。内部资料，1972。
5. Barker L R, et al: The possible role of acetyl-

诱发感染，另一方面是应用皮质激素治疗后，皮疹不易控制时，促使感染加重，影响创面愈合，如再加大激素量仍不能控制皮疹，将使感染更隐蔽地向广度、深度扩散。除加强全身支持与抗感染等治疗外，局部治疗也很重要。软膏有良好的渗透性，易使对绿脓杆菌有效的药物渗入皮肤，但夏季天气炎热，皮损广泛感染的病例难以采用软膏包扎，一旦暴露疗法失效，创面处理就更加困难。本文1例寻常型的创面有广泛绿脓杆菌感染，加用各种抗菌素治疗无效，皮疹日益加剧，考虑到夏天炎热与医源性感染是治疗的主要障碍后，采取易地治疗，当患者转到凉爽的黑龙江省农村后，症状迅速控制。因此，易地治疗有一定参考价值。

四、初量30~45毫克/日的16例寻常型中，单用强的松者11例，1例控制，10例增量后才能控制，而与免疫抑制剂并用的5例，却全部控制(p<0.01)。因此，初量治疗时就合并用药，在统计学上差异非常显著，能减低皮质激素用量。但究竟治疗开始时就与皮质激素并用好？还是皮疹控制后皮质激素减量时并用好？合并用药时，皮质激素量多少最为合适？尚无成熟经验，有待继续观察。

### 参 考 文 献

1. Tuffanelli DL: Clin Pharmacol and Therapeutics 16(5)part 2: 974, 1974.
2. Rosenberg, et al: Arch Derm 112(7): 962, 1976.
3. Krain LS: Arch Derm 110(6): 862, 1974.
4. 広根 孝衡: 日本皮肤科学会杂志 87(12): 815, 1977.
5. Ryan JG: Arch Derm 104(1): 14, 1971.
6. Lever WF: Arch Derm 87: 12, 1963.
7. Fitzpatrick TB: Dermatology in General Medicine 655~659, Mc Graw-Hill Inc 1971.
8. 薛筑云整理: 江苏新医学院科研资料选编 1: 116, 1977.
9. Cryer PE: Amer J Med 63(1): 152, 1977.
10. 川島受雄 他: 治療の進歩と預後の変貌 診断と治療 64(8): 257, 1976.
- choline in Schistosoma mansoni. Brit J Pharmacol 26: 656~665, 1966.
6. 张昌绍主编: 药理学, 357~358页, 人民卫生出版社, 1965.
7. 浙江医科大学药理学教研组: 呋喃丙胺在血液中之分布及其作用方式之探讨。浙医学报 7: 14, 1966.
8. 浙江医科大学传染病学教研组等: 槟榔煎剂加呋喃丙胺治疗慢性血吸虫病的疗效观察。内部资料, 1979