

犬肺吸虫病的实验治疗

II. 苏拉明钠、大冷必灵和苯妥英钠的疗效

陈志康* 任熙云 方瑞英

朱金昌* 楼定安

药理学教研组

病理解剖学教研组

鹽酸依米丁是目前治疗肺吸虫病的最有效藥物，但缺点仍很多。最近鍾惠瀾氏等报导氯奎的疗效⁽¹⁾，对该病的治疗指出了新的方向；但可惜此藥的毒性很大，且国内外的疗效报导亦有出入⁽²⁾⁽³⁾，不是理想的藥物。

本实验选用三种合成藥物——苏拉明钠、大冷必灵和苯妥英钠，以鹽酸依米丁对照，在实验条件控制下，对犬肺吸虫病进行疗效观察，冀找出較依米丁和氯奎更有效的藥物。

材料和方法

一、犬肺吸虫病的实验治疗

犬八只，按本实验室的常规⁽⁴⁾感染定量的肺吸虫囊蚴，成熟后均分为四组治疗。

1. 鹽酸依米丁组：系Burroughs Wellcome厂出品，用全玻璃重蒸馏水配成1%溶液，以高压灭菌法消毒。按每公斤体重1毫克的剂量（相当于溶液0.1毫升）行皮下注射，每日一次，至犬死亡止。

2. 苏拉明钠组：系Winthrop化学公司出品，该公司的商标名Naphuride sodium，批号(GU 469)，每安瓿1克，应用时以无菌蒸馏水配成10%溶液。每犬静脉注射1安瓿，三日一次。

3. 大冷必灵(Daraprim或Pyrimethamine)组：由中国科学院藥物研究所合成供给。一犬按每公斤体重4毫克的剂量，用米通紙包裹，塞入羊腸內投予，每日一次。在治疗开始数日，该犬能迅速將藥食下，后因严重反应而拒食，乃改用嘴唧棒固定犬兩顎，用長鑷夾將藥餌塞下；另一犬则按每公斤体重3毫克的剂量給藥。治疗繼續至犬死亡止。

4. 苯妥英钠组：以10%阿刺伯膠液調制成1%混悬液，应用高压灭菌法消毒。按每公斤体重5毫克的剂量（相当于混悬液0.5毫升），每日腹腔注射一次。

在治疗期間，每十日称犬体重一次，以調整用藥量。

疗效观察的主要項目，包括：

1. 組織反应——肺組織的各期囊腫数等；
2. 肺吸虫数；
3. 虫体的活动观察——包括死活虫的分类計数；
4. 虫体变化；
5. 虫体的平均体积；
6. 虫卵的形态檢查；
7. 肺吸虫 QO_2 及 QCO_2 測定（放于 Krebs-Ringer 氏磷酸鹽溶液中，应用 Warburg 氏微量呼吸器，以直接法測定之）；
8. 藥物的毒性反应——包括付作用及体重等。

二、肺吸虫成虫在玻器內的

培养試驗

取小玻管一批，分成五組，每組有玻管多支。以一組作对照，余四組分別加入鹽酸依米丁溶液（每組一种濃度，以 Tyrode 氏溶液配制）。实验时自每組中取出兩管，每管放入肺吸虫成虫一条，置 $37^{\circ}C$ 孵箱中培养。以后每間隔12小时观察虫体活动一次。如虫体未死亡，則將該虫移置于同組的其他玻管中，繼續培养，直至虫体死亡时止。最后用离心机旋离此五組玻管，按其移置順序在显微镜下观察各管虫卵的变化。

* 現調往温州医学院工作。

表 1 实验性犬肺吸虫病的治疗概要

組別	編號	性別	自感染至治疗开始隔日数	治疗日数	治疗结束至死亡隔日数	藥 物	給藥途徑	制 剂	剂量(毫克)	总 藥 量 (毫克)	备 註
第一組	178	♂	90	15	0	鹽酸依米丁	皮下注射	1%溶液	1毫克/公斤	165.0	注射部位潰爛，临死前二日拒食，全身衰竭，死前发现血便，解剖發現腸道出血梗塞。
	182	♂	90	17	0					225.3	注射部位出現輕度潰爛，死亡前全身衰竭，俯伏地面，不能起立。
第二組	176	♂	94	22	0	苏拉明鈉	靜脈注射	安 瓿	1毫克/3天	8,000.0	临死前二日食欲显著减退；死前吐大量黄水，眼結膜发紅。
	186	♀	94	13	1					5,000.0	临死前一日吐黄水，临死前呼吸困难。
第三組	201	♂	93	11	1	大冷必灵	口 服	結 晶	3毫克/公斤	152.3	临死前三日拒食并吐血。
	197	♀	99	8	4				4毫克/公斤	256.0	临死前五日食欲减退，終至拒食，全身衰弱，四肢无力，齿齦潰瘍，出現皸裂。
第四組	173	♀	96	45	1	苯妥英鈉	腹腔注射	1%混悬液	5毫克/公斤	1,789.0	治疗廿五日后食欲显著减退。
	175	♀	96	35	3					1,845.0	治疗廿五日后食欲略减退。

結 果

一、犬肺吸虫病的实验治疗

表 1 为实验性八犬的治疗概要。鹽酸依米丁对犬肺吸虫病可表現部分疗效。給藥后，能引起虫卵的显著变形，尤其在治疗晚期，可发现虫卵長闊比值的縮小，由正常卵形逐漸轉变为球形，卵壳厚薄不均，卵盖分离，有时出現不規則的外廓，卵黃細胞及卵細胞的周界模糊，虫卵内容物溷濁而趋于消失，有时可見空泡，且卵色較淺。在該二犬死亡前，并未发现虫卵的減少或消失的跡象，此与其他实验的結果相符。

經鹽酸依米丁治疗后，犬于短期內，先后出現食欲不振、流涎、噁心和嘔吐等消化道的副作用；在死亡前数日，二犬皆极度衰弱，四肢无力，俯臥地面，甚至不能起立；且有稀薄未成形的糞便排出，亦曾发现粘液血便；最后拒食、嗜眠，終因衰竭而死亡。因該二犬均系急性中毒，故体重皆无明显下降；解剖时腸道普遍僵硬，腸壁有点狀出血灶，且有潰瘍形成；心、肝及腎等臟器外观无变化，沒进行切片檢查。其中一犬肺組織的反应良好，其中纖維化結节及厚壁囊腫之和，占总囊數的86.6%；另一犬为45.8%。虫体

的平均体积較正常稍小，但未发现死虫。观察依米丁对虫体所引起的变化，发现其子宮內所含卵數，远較他組犬稍少，且有明显的形态变化。經依米丁治疗后的肺吸虫，其氧攝取量和二氧化碳釋放量亦明显地較治疗前为小，証实該藥对犬肺吸虫病有部分疗效，但不能根治之。

解剖經苏拉明鈉、大冷必灵及苯妥英鈉治疗的各犬，皆未发现对犬肺吸虫病呈現疗效（表 2）。給藥后，各犬排出的卵数并未減少，亦无形态的变化；观察其他的疗效指标，亦均不显示疗效。苯妥英鈉的副作用輕微，但在苏拉明鈉及大冷必灵組的犬中，皆出現严重的毒性反应，最后終因衰竭而死亡。

二、肺吸虫成虫在玻器內的培养試驗

玻器內的試驗結果列于表 3 中，鹽酸依米丁并不能有效地杀死肺吸虫成虫。在連續培养的过程中，发现开始的12小时內，有多量正常卵排出；24小时后，排出数显著減少，虽未发现虫卵变形，但可見小顆粒狀的透明物出現。如培养至36小时，一般已难找到虫卵，这与对照組的結果相同。

表 2 实验性犬肺吸虫病的疗效观察概要

组别	药物	编号	体重(公斤)		感染肺吸虫数	肺组织内的各期囊蚴				虫体体积(毫升)		虫体呼吸		虫体虫化	虫	卵		查	治疗结果
			治并	治结		化结	薄壁囊蚴	无壁囊蚴	囊蚴总数	长平	总体积	QO ₂	QCO ₂			色澤	卵内容变化		
第一组	鹽酸依米丁	178	11.00	11.00	100	7	19	4	0	30	48	0.72	0.015	—	—	61.22×44.12	正	卵囊細胞等周界模糊,有时出現空泡及内容漏洩。	部份治愈
		182	13.25	13.25	100	4	7	6	24	40	74	0.019	3.00	2.58	—	56.90×40.27	常淺	不減少	部份治愈
第二组	苏拉明錠	176	20.00	15.75	149	0	2	6	5	13*	77	1.63	0.021	—	—	90.78×47.12	正常	无显著改变	无 效
		185	12.25	10.25	150	2	10	10	17	39	80	1.60	0.020	2.66	2.23	82.38×43.51	正常	无显著改变	无 效
第三组	大冷必林	201	4.75	3.25	100	1	1	4	7	13*	62	0.80	0.013	—	—	64.52×45.28	正	无明显改变	无 效
		197	8.00	6.25	100	2	7	9	4	22	39	0.92	0.024	3.57	3.03	94.09×48.05	正	无明显改变	无 效
第四组	苯妥英鈉	173	7.50	8.25	100	0	6	3	1	10*	51	1.90	0.037	—	—	91.01×48.97	正	无明显改变	无 效
		175	10.00	11.00	100	5	12	13	2	32	54	1.97	0.036	2.70	2.61	81.24×48.29	正	无明显改变	无 效

* 部分肺組織移供其他研究应用

表 3 在玻管内观察鹽酸依米丁对肺吸虫成虫的作用

鹽酸依米丁濃度	培 养 时 間 (小 时)					
	12	24	36	48	60	72
-----	+	+	+	+	+	-
	+	+	+	+	-	0
1 : 100 : 000	+	+	+	+	-	0
	+	+	+	+	-	0
1 : 20 : 000	+	+	+	-	0	0
	+	+	+	-	0	0
1 : 10 : 000	+	+	+	-	0	0
	+	+	-	0	0	0
1 : 2 : 000	+	+	-	0	0	0
	+	-	0	0	0	0

討 論

本实验在实验条件控制下,以鹽酸依米丁对照,观察苏拉明鈉,大冷必灵和苯妥英鈉对肺吸虫病犬的疗效。証明鹽酸依米丁能部分治愈該病,而其他三藥則无效。

1.鹽酸依米丁組:池田正賢氏首先报导应用鹽酸依米丁治疗四例肺吸虫病患者,其中三例治愈,認為此藥具有卓效(6)。后經安藤亮氏在大肺吸虫病的实验中証实該藥确有部分疗效(7)。但依米丁的根治率頗低,且毒性甚大,常致蓄积中毒,严重者可导致死亡(8)。故在临床应用时,必須严格选择病例及观察毒性反应,因此,該疗法在实施中存在很多不便和困难。

鹽酸依米丁治疗肺吸虫病的效果远不如治疗阿米巴病为迅速和显著,多次給藥后,常能在肺内蓄积較高的濃度(9)。安藤亮氏認為,依米丁并不具有立即杀灭肺吸虫的作用,而系通过影响虫体的生殖力和生活力而获得疗效的(7)。因而需要較長的疗程和較大的剂量,这亦可由肺吸虫成虫在玻器内的培养結果得到証实。

鹽酸依米丁對犬肺吸虫病具有一定的療效，給藥後，能引起卵形的顯著改變；在本實驗的二犬中，並未發現卵數的減少，這與其他實驗者的結果相符(7, 10—12)。至於該藥對虫体呼吸的抑制作用，雖較其他三藥顯著，但尚不及亞硫酸氫鈉甲苯醌（未發表資料）。

實驗二犬經依米丁的短期治療後，均出現嚴重的毒性反應，最後終因衰竭而死亡。該藥並不能根治犬肺吸虫病，僅表現部分的療效。這亦與其他實驗者的結果相符(7, 10—12)（表4）。

Momose氏採用玻器內培養試驗測定藥物對肺吸虫的作用，發現鹽酸依米丁並不能有效地殺死該虫(13)，這與本實驗的結果相符。肺吸虫成虫在1:100,000鹽酸依米丁溶液中，可生存48小時以上；若與阿米巴原虫的培養結果比較，據Hansen氏及Bennett氏報導，在上述濃度中，48小時內可殺死全數的原虫；如稀釋成1:17,000,000仍可達到45%的殺滅率(14)。由此可知肺吸虫對鹽酸依米丁的敏感性遠低於阿米巴原虫。

在肺吸虫成虫的培養過程中，未曾發現虫卵的形態變化（和對照組的結果相同），這可能與實驗的條件有關，因依米丁對成虫的作用時間過短，不足以影響虫体的生殖機能，且其中參雜了无机体的防禦因素，故此項結果，僅能視作藥物對寄生蟲的直接作用，而不能闡明依米丁對於肺吸虫病的治療機制。

2. 蘇拉明鈉組：蘇拉明鈉為厭氧衍生物，對錐虫病具有卓效(15)；曾介紹可用以治療絲虫病及旋盤尾絲虫病(16、17)，低濃度時，能顯著抑制己糖磷酸激酶的活力，從而影響糖酵解(18)。由於該藥對多種寄生蟲病具有良效，故曾試用于肺吸虫病患者。舟木秀治氏首先報導一例的治療效果(19)，認為此藥不能根治該病，但可對成虫的生殖機能產生有害的影響。為了進一步確定該藥的作用，我們應用大劑量的蘇拉明鈉于犬肺吸虫病以觀察其療效。投藥後不久，兩犬皆出現嚴重的毒性反應，由於該化合物排洩緩慢，終因蓄積中毒而死亡。根據觀察所得，認為蘇拉明鈉並不能有效地治療犬肺吸虫病。最近Zahra氏報導在非洲試用的結果(20)，亦與本組的相符。

3. 大冷必靈組：該藥系現有抗瘧作用最強的藥物(21)。經吸收後，隨血流分布于各組織內，以肺臟內的濃度最高(22)。前曾試治弓型屬在小

白鼠的肺部感染(23)。應用抗瘧劑量時，偶爾出現輕微反應，但當藥量增大後，對造血系統能引起顯著的影響(24)。本組二犬，曾進行白血球和血色素的檢查，未發現有改變。二犬在治療期間，皆出現嚴重的消化道反應，雖多次注射葡萄糖及等滲氯化鈉溶液，但仍因中毒過重而死亡。根據解剖所得，認為該藥對犬肺吸虫病無效。

4. 苯妥英鈉組：曾和依米丁及鎮痛藥合用，試治一例經常有左側半身抽搦的肺吸虫病患者，給藥後，頭痛及抽搦略減(25)。最近Luttermoser氏及Bond氏報導該藥對感染曼氏血吸虫的小鼠具有良效(26)。同時Dill氏等在研究苯妥英鈉的體內分布時，指出肺內含有較高的濃度(27)。鑑於上述原因，乃試用以治療犬肺吸虫病；此藥的毒性較低，實驗二犬經一月以上的治療，除出現輕度的食慾減退外，並未發現其他反應。但實驗結果指出，苯妥英鈉對犬肺吸虫病無效。

在本實驗中，除鹽酸依米丁可顯著地影響虫卵的變形及增強肺組織的反應外，其他各藥——蘇拉明鈉、大冷必靈和苯妥英鈉，均不表現療效。

摘 要

一、本實驗以鹽酸依米丁對照，在人工感染肺吸虫病的犬中，進行有關蘇拉明鈉、大冷必靈及苯妥英鈉的療效觀察。並結合玻器內試驗，觀察鹽酸依米丁對肺吸虫成虫的作用。

二、實驗犬八只，等分為四組。在感染後90—100天內採用四藥治療。除鹽酸依米丁呈現部分療效外，其他三藥均無效。

三、療效觀察悉按本實驗室的常規進行，亦曾應用Warburg氏微量呼吸器，以直接法測定肺吸虫的 QO_2 及 QCO_2 。

四、病犬經鹽酸依米丁治療後，所排虫卵均顯著變形，但卵數並不減少。此項結果，與其他實驗者所報導的相符。

五、玻器內的培養結果指出，1:100,000鹽酸依米丁溶液不能有效地殺死肺吸虫成虫，亦不能引起虫卵的變形。

參 考 文 獻

1. 鍾惠瀾、陳儉紅、侯宗昌，肺吸虫病化學療法的新進展，氯化奎寧（Cwloroquine）治療三例肺吸虫病的效果初步觀察，中華醫學雜誌40（3）：167—177，1954。
2. 中華醫學會重慶分會肺蛭病專門研究委員會4會：氣

- 化噬淋治疗肺吸虫病的疗效观察, 中华医学杂志 41(12): 1150—1152, 1955.
3. Mackie, T. T., Hunter, G. W. and Worth, C. B., A Manual of Tropical Medicine, p. 512, 2nd Ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1954.
 4. 陈志康、石之琳、朱金昌、楼定安, 犬肺吸虫病的实验治疗, I 中藥直立百部、白头翁和鴉胆子的疗效, 浙江医学院学报 1(2): 117—127, 1958.
 5. Umbreit, W. W., Parris, R. H. and Stauffer, J. F., Manometric Techniques and Tissue Metabolism, pp. 17-20, Burgess Publishing Company, Minn., 1949.
 6. 池田正賢, 中外医事新报850号(引自横川定, 肺吸虫及て肺吸虫症の关する最近の知見; 森下道編, 最新寄生虫病学, 第二分册, 第四編, 1—40頁, 株式会社医学書院, 东京, 1951及7)。
 7. 安藤亮, 肺“チストマ”病二対スル鹽酸“エリチン”实验的研究, 日本内科学会杂志 4(11): 640—660, 1917.
 8. 王怀仁、金春和、王永方, 肺吸虫病使用鹽酸吐根硷致死一例报告, 中华医学杂志 40(10): 837—839, 1954.
 9. 宮川三男、田中佑、中瀬胜, 肺吸虫症の治療学的研究 I: エリチンのイヌ臓器内貯藏濃度, 医学と生物学 36(6): 221—224, 1955.
 10. Yokogawa, S. and Ro, M., Studies on the Treatment of Paragonimiasis, Part I. Experimental Treatment and Efficacy on Dogs Harboring Lung Flukes (Paragonimus westermanii), Acta Japon. Med. Tropical 1(1): 1—18, 1939.
 11. 宮川三男、田中佑、中瀬胜、清水稔, 肺吸虫症の治療学的研究 II: エリチン、サルファ剤療法の治療効果, 医学と生物学 37(1): 25—27, 1955.
 12. 宮川三男、田中佑、中瀬胜、清水稔, 肺吸虫症の治療学的研究, IV: エリチンと二三藥物并用反復療法, 医学と生物学, 41(2): 50—54, 1956.
 13. Momose, T., Studies on the Treatment of Paragonimiasis (report I), Shikoku Acta Med. 4(6): 247—253, 1953. “Quoted from Trop. Dis. Bull., 51(6): 612, 1954.”
 14. Hansen, E. L. and Bennett, B. M., Effects of Toxic Agents on Endamoeba histolytica, Exptl Parasitol. 1(2): 143—156, 1952.
 15. Findlay, G. M., Recent Advances in Chemotherapy, vol. I., 3rd Ed., pp. 504—505, J. & A. Churchill Ltd., London, 1950.
 16. Burch, T. A., Treatment of Wuchereriosis and Onchocerciasis with Suramin Sodium, Am. J. Trop. Med. Hyg. 4(2): 332—333, 1955.
 17. Burch, T. A. and Ashburn, L. L., Experimental Therapy of Onchocerciasis with Suramin and Hetrazan; Results of a Three-Years Study, Am. J. Trop. Med. 31(5): 617—623, 1951.
 18. Willis, E. D. and Wormald, A., Studies on Suramin, 9. The Actions of the Drug on Some Enzymes, Biochem. J. 47(1): 158—170, 1950.
 19. 舟木秀治, バイノール会社“二〇五号”肺チストマ 卵二対スル作用就チ, 医事新聞 1131号: 33—39, 1924. (引自浙江卫生实验院: 肺吸虫学文献摘要, 杭州, 1956.)
 20. Zahra, A., Paragonimiasis in the Southern Cameroons: A Preliminary Report, W. African Med. J. 1(2): 75—82, 1952. “Quoted from Trop. Dis. Bull., 49(11): 1059, 1952.”
 21. Schmidt, L. H. and Coatsney, G. R., Review of Investigations in Malaria Chemotherapy (U. S. A.), 1946—1954, Am. J. Trop. Med. Hyg. 4(2): 208—216, 1955.
 22. Schmidt, L. H., Hughes, H. B. and Schmidt, I. G., The Pharmacological Properties of 2,4-diamino-5-p-chlorophenyl-6-ethylpyrimidine (Daraprim), J. Pharmacol. Exptl Therap. 107(1): 92—130, 1953.
 23. Summers, W. A., The Chemotherapeutic Efficacy of 2,4-diamino-5-chlorophenyl-6-ethylpyrimidine (Daraprim) in Experimental Toxoplasmosis, Am. J. Trop. Med. Hyg. 2(6): 1037—1044, 1953.
 24. Hamilton, L., Philips, F. S., Clarke, D. A., Sternberg, S. S. and Hitchings, G. H., Hematological Effects of Certain 2,4-diamino-pyrimidine Antagonists of Folic Acid, Federation Proc. 11: 225, 1952.
 25. 張沅昌、严家貴、鄒煥文, 中樞神經之肺并肺吸虫症, 中华内科杂志 2(4): 289—296, 1954.
 26. Luttermoser, G. W. and Bond, H. W., Results of Laboratory Screening Tests of Compounds for Possible Schistosomacidal Agents, J. Parasitol. 40(5, Section 2): 33—34, 1954.
 27. Dill, W. A., Kazenko, A., Wolf, L. M., and Glazko, A. J., Studies on 5,5'-diphenylhydantoin (Dilantin) in Animals and Man, J. Pharmacol. Exptl Therap. 118(3): 270—279, 1956.

表四 鹽酸依米丁治疗犬肺吸虫病的疗效比較概要

实 驗 者	編 号	体 重 (公 斤)	鹽 酸 依 米 丁						治 疗 日 数	感 染 肺 吸 虫 囊 蚴 数	解 剖 結 果			治 疗 結 果	死 亡 情 况	
			注 射 途 徑	溶 液 濃 度 (%)	劑 量 (毫 克 / 公 斤)	注 射 次 数	总 剂 量 (毫 克)	牌 号			囊 总 数	空 囊 数	活 虫			死 虫
安 藤 亮 (1917)	9	5.25	皮下	0.8	1.52	14	(a) 112.0	鹽野制藥所	15	125	15	(b) 6	20	0	部分治愈	衰弱死亡
	13	6.75	皮下	0.8	1.19	14	112.0	鹽野制藥所	29	150	8	1	14	0	部分治愈	杀 死
横 川 定 及 盧 万 德 (1939)	28	12.48	肌肉	4.0	0.80	10	100.0	鹽野义会社	5	100	—	—	—	—	无 效	—
	34	13.34	肌肉	4.0	0.75	24	240.0	鹽野义会社	12	50	17	3	23	3	部分治愈	衰弱死亡
	36	12.68	肌肉	4.0	0.80	19	190.0	鹽野义会社	19	50	14	3	22	2 (?)	部分治愈	衰弱死亡
宮川三男, 田中 佑, 中瀬胜及清 水 稔 (1955)	3	8.00	肌肉	4.0	0.71	14	79.8	武 田	14	19	9	1	12	3	部分治愈	杀 死
	7	7.00	肌肉	4.0	1.57	7	77.0	武 田	7	28	11	0	20	0	部分治愈	杀 死
同 上 (1956)	26	10.29	肌肉	4.0	0.70	39	318.9	武 田	83	21	10	5	9	0	部分治愈	杀 死
本实验工作者 (1955)	178	11.00	皮下	1.0	1.00	15	165.0	Burroughs Wellcome Co.	15	100	30	7	48	0	部分治愈	衰弱死亡
	182	13.25	皮下	1.0	1.00	17	225.3	Burroughs Wellcome Co.	17	100	24	4	40	0	部分治愈	衰弱死亡

(a) 原資料为122毫克, 但与敘述中有出入; (b) 原資料表2載有肺囊腫9个, 与該文敘述的解剖結果不符。

备 註