

四种 8-氨基喹啉衍生物抗利什曼原虫作用初步研究

瞿靖琦 管立人
(中国医学科学院寄生虫病研究所)

高金桐
(山东寄生虫病防治研究所)

四种 8-氨基喹啉类衍生物中, 嘧啶嗪喹啉和伯氨喹啉无论对体内和体外黑热病原虫均具有良好的杀灭作用, 而赫诺奇特和氧氮六环基喹啉则无显著效果。

引 言

黑热病的化学治疗, 近代虽然有了很大的发展, 但仍以注射五价锑剂为主要方法。我们为了探求治疗黑热病新的有效药物, 根据 Beveridge 和 Goodwin^[1] 用口服 8-氨基喹啉类药物对地鼠体内的利什曼原虫有良好杀灭作用的报告, 因而于 1960 年用 8-氨基喹啉类的 4 种衍生物, 即伯氨喹啉(primaquine)、嘧啶嗪喹啉(6-methoxy-8-[3-(4'-methylpiperazin-1-yl)propylamino]quinoline trihydrochloride)、苏联合成的赫诺奇特(chinocide)^[2]及氧氮六环基喹啉(6-methoxy-8-[3-(4'-morpholino)propylamino]quinoline dihydrochloride), 进行了动物黑热病实验治疗及试管内杀灭杜氏利什曼鞭毛体试验。兹将试验方法及初步结果列下。

材料及方法

(一) 动物黑热病的实验治疗

用同批感染黑热病原虫的阳性中国地鼠(*Cricetulus griseus*)作为实验动物(每鼠体重为 21 ± 4 克)。选用感染程度相近的地鼠作为一组, 其中部分作为对照。第 1, 2 组各自设有对照组, 第 3, 4 组感染度近似, 共同设一对照组。在实验治疗开始前, 先用各种药物进行余除试验, 即每种药物用体重相同的地鼠 15 或 20 只分为五组, 依次分别喂给大小不同的 5 种剂量, 连续给药 3 天, 在停药 3 天后, 统计各组死亡数, 以全部存活组的前一组的剂量作为实验治疗的应用剂量。

1. 伯氨喹啉组: 黑热病地鼠 41 只, 其中 20 只不予治疗留作对照, 21 只每天喂给 3% 伯氨喹啉淀粉悬液, 剂量相当于伯氨喹啉盐基 3 毫克, 共喂药 10 天。

2. 嘧啶嗪喹啉组: 此种药物为橙黄色粉末, 临用时用蒸馏水溶解。本组共用阳性地鼠 48 只, 其中 26 只每日喂药 4 毫克, 连续 9 天, 其余 22 只作对照。

3. 赫诺奇特组: 共治疗地鼠 26 只, 每鼠每日喂给赫诺奇特 2 毫克, 连续 15 天。

4. 氧氮六环基喹啉组: 此药为褐色溶液, 每毫升含药 90 毫克。共治疗地鼠 26 只, 头三天每天喂药 9 毫克。嗣因地鼠死亡较多, 遂自第 4 天起改为 4.5 毫克, 继续喂药 12 天。

上列第 3、第 4 组共同设置 23 只感染度相似的地鼠作为对照组。

各組在治疗完毕后三天进行解剖,检查肝、脾涂片中 300 个細胞核范围内的利什曼原虫数,对照組亦作同样原虫計数以資比較,得出各种药物的疗效。

(二) 伯氨喹啉和嘧啶嘧啉对利什曼原虫作用的体外試驗

伯氨喹啉的藥液浓度分为 1:6,000, 1:10,000, 1:50,000 及 1:100,000 四种;嘧啶嘧啉的藥液浓度为 1:4,000, 1:8,000, 1:10,000 及 1:50,000 四种。試驗时在盛有 0.2 毫升黑热病原虫鞭毛体培养物的康氏管内分別加入上述药物不同浓度的溶液 0.2 毫升,同时以不加药液的培养物作对照。将所有試管及对照管均在 22—24°C 温度下培养,而后每 8 小时观察各管内利什曼鞭毛体的死亡程度,以評定两种药物不同浓度杀灭鞭毛体的作用。

結 果

1. 四种药物实验治疗結果显示伯氨喹啉和嘧啶嘧啉均有一定的疗效(表 1)。嘧啶嘧啉治疗組在治程完毕后三天解剖的 20 只地鼠中,有 11 只的肝涂片經反复检查未見有黑热病原虫,其余 9 鼠的原虫数目亦均較对照鼠显著減少;脾脏内的原虫消失情况基本上与肝脏内的原虫相似,唯一一鼠完全消失。伯氨喹啉組的疗效稍逊,唯原虫数亦有大量減少,在治疗结束后余存的 13 只地鼠中,肝、脾涂片内原虫消失者分別有 2 只及 1 只。其余两种药物治疗組的原虫仅略見減少,无一地鼠获得治愈。

表 1 四种 8-氨基喹啉衍生物对感染黑热病地鼠的疗效

組 別	剂 量 毫克 × 天数	地鼠 存活 数/試 驗数	检 查 結 果									
			肝 脏 涂 片					脾 脏 涂 片				
			++++	+++	++	+	-	++++	+++	++	+	-
伯 氨 喹 啉	3.0 × 10	13/21	0	2	6	3	2 (15.3%)	0	4	5	3	1
对 照	—	20/20	8	11	1	0	0	15	3	2	0	0
嘧 啶 嘧 啉	4.0 × 9	20/26	0	0	2	7	11 (55%)	0	4	13	2	1
对 照	—	20/22	9	6	5	0	0	14	2	4	0	0
赫 諾 奇 特	2.0 × 15	20/26	0	5	14	1	0	8	8	4	0	0
氧 氮 六 环 基 喹 啉	9.0 × 3 + 4.5 × 12	10/26	0	2	7	1	0	8	1	1	0	0
对 照	—	21/23	4	7	10	0	0	8	6	7	0	0

++++=300 个細胞核范围内的原虫数在 500 个以上。

+++ = 300 个細胞核范围内的原虫数在 51—500 个。

++ = 300 个細胞核范围内的原虫数在 1—50 个。

+ = 观察数个 300 个細胞核范围才見到原虫。

- = 全片未見原虫。

2. 嘧啶嘧啉及伯氨喹啉在試管内对利什曼鞭毛体都有一定的杀灭作用(表 2), 在 48 小时内两种藥液杀死全部鞭毛体的有效浓度分別为 1:4,000 和 1:6,000。

討 論

目前,在临床上治疗黑热病的抗錫病人方面,虽反复注射斯錫黑克,但疗效頗难令人滿意,其他虽已采用了一些芳香双脒剂,但戊烷脒治愈率仅 68.6%,二脒替疗效虽高达

表 2 伯氨喹啉、嘧啶嘧啶对黑热病鞭毛体的杀灭作用

药 物	稀 释 度	鞭 毛 体 存 活 情 况	
		24 小时	48 小时
伯 氨 喹 啉	1: 6,000	+	-
	1: 10,000	+	+
	1: 50,000	+++	+++
	1:100,000	++++	+++
嘧 啶 嘧 啶	1: 4,000	++	-
	1: 8,000	+++	++
	1: 10,000	+++	+++
	1: 50,000	++++	+++
对 照	—	++++	+++

- = 鞭毛体无存活。
 + = 鞭毛体 1/3 存活。
 ++ = 鞭毛体 1/2 存活。
 +++ = 鞭毛体 3/4 存活。
 ++++ = 全部存活。

95.2%，但因毒性较大，治疗后发生三叉神经后遗症者占 49%^[3]，故一般认为尚非理想药物。从本试验的初步结果来看，嘧啶嘧啶和伯氨喹啉对体内、外黑热病原虫均有一定的杀灭作用，尤以嘧啶嘧啶为最好，肝脏转阴率高达 55%。值得指出的是，以往实验证明，感染黑热病原虫的地鼠虽用每公斤体重 3,820 毫克（即相当于人体治疗量 20 倍左右）的斯錡黑克治疗，其肝脏转阴率仅为 28.6%^[4]。本文试验结果提供了治疗黑热病口服药物的良好线索，至于该两种药物在临床上的实用价值，尚需作进一步探讨。

致谢 本工作所用嘧啶嘧啶及氧氮六环基喹啉系由化学工业部上海医药工业研究院合成提供，特此致谢。

参 考 文 献

- [1] Beveridge, E. & Goodwin, L. G.: A New Series of Leishmanicides. *Nature*, 1958, **182** (4631), 316—317.
- [2] Сергеев, П. Г., Якушева, А. И.: *Малярия и борьба с ней в СССР*, 1956, 226, Медицинской Литературы, Москва.
- [3] 王兆俊：山东省黑热病流行病学概要及防治效果。1958 年全国寄生虫学术会资料选集，583—594，科技卫生出版社。
- [4] 管立人、瞿靖琦、胡永德：黑热病抗錡因素的探讨。中国医学科学院寄生虫病研究所年报，1960，426—436。

THE LEISHMANICIDAL EFFECTS OF FOUR 8-AMINOQUINOLINE DRUGS, A PRELIMINARY STUDY

QU JING-QI GUAN LI-REN

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

GAO JING-TONG

(Provincial Institute of Parasitic Diseases, Shantung)

ABSTRACT

Four groups of hamsters infected with *Leishmania donovani* were treated with primaquine, 8-piperazinyl aminoquinoline, chinocide, and 8-morpholinyl aminoquinoline *per os*. The count of parasites in the smears of liver and spleen was made 3 days after the completion of treatment for evaluating the therapeutic action. It was shown that 8-piperazinyl aminoquinoline had a high, and primaquine a low, therapeutic activity, while the other two compounds were ineffective.

Various concentrations of 8-piperazinyl aminoquinoline and primaquine in normal saline were used *in vitro* for determining the leishmanicidal effect on leptomonas of *Leishmania donovani*. It was found that the two derivatives exerted a complete killing effect in 48 hours at the concentrations of 1:4,000 and 1:6,000 respectively.