

吡喹酮涂肤剂预防及治疗小鼠血吸虫病的研究

望西玉 王过渡 樊中丽 江雄

(湖北省宜昌医学高等专科学校寄生虫学教研室 宜昌 443003)

摘要 本文报道了用不同剂型、不同浓度的吡喹酮涂肤剂预防及治疗小鼠日本血吸虫病的实验研究。作者选用乙醇、聚乙二醇-400和霜剂,将吡喹酮原剂放入其内使成1%和2%浓度的吡喹酮涂肤剂。药物涂在鼠的腹部皮肤上。预防组在用药后1-6h,洗净药物,感染血吸虫尾蚴60±2条,感染后42d解剖小鼠,结果显示1%吡喹酮乙醇液,聚乙二醇-400溶液和霜剂均有很好的预防效果,防护率为100.00%。治疗组用2%吡喹酮霜剂1次/d,连续3-5d,在用药后的1-4d及4周,解剖小鼠,结果显示:对21d的血吸虫童虫的减虫率为45.46%,对42d的血吸虫成虫的减虫率为74.67%,提示2%吡喹酮涂肤剂抗日本血吸虫成虫的作用优于抗童虫的作用。

关键词 吡喹酮涂肤剂 预防 治疗 血吸虫病

吡喹酮是当今国内外公认的治疗血吸虫病的首选药物。通过口服用药方法来预防和治疗血吸虫病报道较多。但该药口服有一种难闻的气味,能否通过其它的用药途径?本室近几年来进行了实验研究,将吡喹酮制成不同剂型、不同浓度的透皮剂,通过皮肤涂药的方法,观察了预防及治疗鼠血吸虫病的效果。现将实验研究情况报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料

药物 吡喹酮上海第六制药厂生产,聚乙二醇-400上海川沙高南化工厂生产。Azone广州精细化学工业公司提供。硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、液体石蜡、羊毛脂、三乙醇胺等宜昌市化学试剂商店出售。

阳性钉螺 湖南省寄生虫病防治所,湖北省寄生虫病防治所提供。

动物 湖北省寄生虫病防治所动物室,学校动物室提供,体重25g左右,雌雄不拘,健康的昆明系小白鼠。

1.2 涂肤剂配制 取不同量硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、液体石蜡、羊毛脂、三乙醇胺、Azone等,加温75-80℃,混匀至冷,即为基质霜剂。

在基质霜、75%乙醇、聚乙二醇-400内分别加入吡喹酮原药,混匀,使成1%和2%浓度的吡喹酮涂肤剂,室温保存,备用。

1.3 实验方法 实验设预防组,治疗组和阳性对照组。预防组分溶剂组和吡喹酮涂肤剂组。将小白鼠仰卧,四肢固定于木板上,剪去腹毛,涂药面积为2×2cm²。预防组用1%吡喹酮涂肤剂和三种溶剂,分别于涂药后1-6h,洗净涂肤剂,每只鼠感染血吸虫尾蚴60条±2条,感染时间10min,感染后42d解剖小鼠,观察结果。治疗组用2%吡喹酮涂肤霜剂,对感染血吸虫尾蚴后21d的小鼠和42d的小鼠腹部皮肤涂药,1次/d,连续3d。用药后的1-4d、4周,拉颈处死小鼠,用头皮静脉注射针头插入小鼠心脏,缓慢灌注无菌生理盐水,从门静脉取虫,继之撕碎肝脏和肠系膜组织,逐一取虫记录结果,所获虫数用均值与标准差($\bar{X} \pm SD$)表示,采用t检验作统计学分析。

2 结果

2.1 阳性对照组和溶剂组获虫情况 阳性对

第一作者介绍:望西玉,女,43岁,副教授;

收稿日期:1996-04-25,修回日期:1996-08-12

照组 20 只鼠,于感染尾蚴虫 42d 解剖取虫,每只鼠平均获虫 14.66 ± 7.90 对,鼠的肝脏肿大,上面有大量乳白色的嗜酸性肉芽肿,肠壁组织明显充血、水肿及胀气。三种溶剂组,每组 20 只鼠,结果表明:不含吡嗪酮的三种溶剂对日本血吸虫尾蚴无预防作用,所获虫数与阳性对照组相同。

2.2 三种 1% 吡嗪酮涂肤剂的预防作用 实验组分 3 组,每组 20 只鼠,涂药后 1-6h,洗去药物,感染血吸虫尾蚴。于感染后 42d 解剖小鼠。1% 吡嗪酮乙醇液、聚乙二醇-400 溶液和霜剂均能完全阻止日本血吸虫尾蚴的侵入,对日本血吸虫尾蚴的防护率均为 100.00%。

2.3 2% 吡嗪酮涂肤霜剂抗 21d 血吸虫童虫和 42d 成虫的作用 治疗组每组 20 只鼠,于感染血吸虫尾蚴后 21d 和 42d,用 2% 吡嗪酮涂肤霜剂涂于腹部皮肤,1 次/d,连续 3-5d,于末次涂药后 1-4d,4 周解剖小鼠。2% 吡嗪酮涂肤霜剂对 21d 童虫的作用结果是:平均每只鼠获虫 7.99 ± 0.39 对,减虫率 45.46%。小鼠灌胃 (ig) 吡嗪酮 $400\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,连续 3d,平均每只鼠获虫 2.97 ± 0.15 对,减虫率为 79.80%。2% 吡嗪酮涂肤霜剂对 42d 的血吸虫成虫的作用结果是:平均每只鼠获虫 3.71 ± 6.60 对,减虫率 74.67%。小鼠 ig 吡嗪酮 $400\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,连续 3d,平均每只鼠获虫 0.53 ± 8.11 对,减虫率为 96.39%。提示 2% 吡嗪涂肤霜剂抗 42d 的血吸虫成虫较抗 21d 童虫的作用好。但杀虫效果低于 ig 吡嗪酮组。用药部位无红肿,溃烂等改变,说明 1% 和 2% 吡嗪酮涂肤剂对皮肤无损害。

3 讨论

有关 ig 吡嗪酮预防血吸虫病的报道较多。Salafsky 等报告口服吡嗪酮能完全阻止曼氏血吸虫尾蚴侵入小鼠皮肤,其作用与载体有关^[1]。国内报道了小鼠定量感染日本血吸虫尾蚴前 2-4h,一次 ig 吡嗪 $400\text{mg}/\text{kg}$,减虫率为 90.00%^[2]。小鼠一次 ig 吡嗪酮 200-600mg/kg,2h 后感染血吸虫尾蚴的作用相当

迅速,剂量较大时,自感染后 15min 小鼠皮肤分离出的死亡童虫数已占总虫体的 90.00%^[3]。王浴生报道,小鼠在感染尾蚴前 2h 口服吡嗪酮 $400\text{mg}/\text{kg}$,预防作用 100.00%^[4]。可见口服吡嗪酮,在数小时内的预防作用令人满意。如果经皮肤用药,能否获得同口服用药相同的预防作用呢?我们对 1% 吡嗪酮涂肤剂的预防作用进行了观察,结果显示小鼠在皮肤涂用三种吡嗪酮涂肤剂后 1-6h,对日本血吸虫尾蚴的预防作用均为 100.00%。尤其是我们自制的吡嗪酮霜剂,具有性质稳定、使用方便、便于携带,不污染衣物等优点。可用于实验研究和生产劳动之中。

吡嗪酮透皮给药使药物直接进入人体循环,避免了肝脏的首次降解作用,提高了生物利用度,有利于提高疗效,也减少了胃肠道副作用^[5]。王在华等用高压液相色谱仪测定吡嗪酮透皮给药后的病兔的血液浓度,发现在同量药物给予时,透皮给药的血液浓度较口服高 1 倍,且浓度高峰出现早,体内持续时间长,并将吡嗪酮与促进剂配伍皮肤给药,观察对 42d 的血吸虫成虫的作用显示,对小鼠、家兔、猪的减虫率分别为 93.4%,92.2% 和 73.5%^[6]。我们用 2% 吡嗪酮涂肤霜剂观察对 42d 血吸虫成虫的作用,减虫率为 74.67%。ig 吡嗪酮减虫率 96.39%。尤纪青等对吡嗪酮治疗鼠血吸虫病的效果观察中发现,口服吡嗪酮 $300\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 对 21d 的童虫随疗程的延长而增加,减虫率由给药 1d 的 20.2% 增至 5d 的 69.70%。吡嗪酮 $500\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 对 21d 童虫给药 1d 的减虫率为 43.8%,连续给 3d 增至 90.4%^[7]。我们用 2% 吡嗪酮涂肤霜剂对 21d 童虫的减虫率 45.46%,而 ig 吡嗪酮 $400\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,连续 3d,减虫率 79.8%。提示 2% 吡嗪酮涂肤霜剂对 21d 血吸虫童虫和 42d 成虫有较好的杀虫作用,这同口服吡嗪酮的作用相似。提示吡嗪酮无论是经口服用药或是经皮肤用药均有较好的杀虫效果,但药物对日本血吸虫的不同发育阶段的虫体作用有差异。其机理尚需继续研究。

参 考 文 献

- 1 Salafsky, B., A. C. Fusco and L. B. Li *et al.* Schistosoma mansoni: Experimental Chemoprophylaxis in Mice Using Oral Anti-penetration Agents. *Exp Parasitol.*, 1989, 69:263.
- 2 乐文菊, 尤纪青, 梅静艳。吡喹酮预防动物日本血吸虫病的作用。中国药理学报, 1985, 6(3):186。
- 3 肖树华, 东文菊, 梅静艳。吡喹酮预防小鼠感染日本血吸虫尾蚴的分析。药理学报, 1985, 20(9):642。
- 4 王浴生, 陈嘉钰, 宋培钊等。日本血吸虫尾蚴穿透皮肤机理的探讨及其预防药物的筛选。华西医科大学学报, 1989, 20(1):18。
- 5 黄一心, 吴中兴。血吸虫病化疗药物研究进展。中国血吸虫病防治杂志, 1994, 6(增刊):18。
- 6 王在华, 彭惠玲, 鲁敏等。吡喹酮透皮给药治疗动物血吸虫病的实验研究。中国血吸虫病防治杂志, 1994, 6(6):331。
- 7 尤纪青, 梅静艳, 肖树华。吡喹酮与蒿甲醚合并治疗小鼠血吸虫病的效果观察。中国寄生虫病防治杂志, 1994, 7(1):50。