

新抗疟化合物的临床前毒性研究

V. 5-对氟苯氧基伯喹柠檬酸盐的急性、亚急性毒性观察(1)

沈念慈 唐惠兰 李宝春 张林春 李新风
祝兰卿 温伟荣 董荣春 何德华 谭世杰

磷酸伯氨喹啉(简称伯喹)是间日疟治疗中迄今为止,视为毒性最小、效果最好的抗复发药。即使这样,伯喹仍有疗程过长,毒性较大等缺点,临床应用受到一定的限制。为此,多少年来国内外学者致力于伯喹结构的改造和构效关系的探索,借以寻找高效低毒的新抗复发药,已成为当前抗疟药研究中的重要课题。

国外Chen(1977)^[1]合成了5-对氟苯氧基-6-甲氧基-8-(1-甲基-4-氨基丁基)-氨基喹啉柠檬酸盐(简称柠檬酸5-对氟苯氧基伯喹),指出它具有较好的实验性根治效果和对小鼠比伯喹更低的急性毒性。我校许德余等(1979)^[2]合成了一系列5-苯氧基伯喹衍生物,经陈林等(1980)^[3]筛选发现其中的柠檬酸5-对氟苯氧基伯喹(代号MP 0090)的实验性根治效果与磷酸伯喹相近或更好,并有一定的病因性预防效果。为此,我们对MP 0090开展了临床前毒性研究。本文报道MP 0090灌胃对小鼠的急性毒性和对猴、狗的亚急性毒性的初步观察结果,并与伯喹进行了比较。

实验方法

一、对小白鼠的急性毒性

选用本校繁殖的小白鼠100只,体重18~22克,按禁食16小时后的体重分层随机分组,每组10只,雌雄各半。MP 0090和伯喹各五组,剂量以所含盐基计算(以下

同)。药液用1%西黄蓍胶浆制成混悬液,浓度控制在0.4ml/20g体重。用灌胃法给药。记录给药后7天内动物死亡数。

二、对猴的亚急性毒性

恒河猴9只,1只雄性,其余雌性。分为MP 0090、伯喹和空白对照等三组,MP 0090和伯喹组各3只猴均雌性,空白对照组有1只雄猴。两药的剂量都是6.25mg/kg,每天一次,连续15天灌胃,对照组每天插胃管灌水。实验前就开始每天定量增加瓜果。除观察一般状况如活动、食欲、恶心、呕吐、腹泻等外,每5天测一次体重、血红蛋白(Hb)、高铁血红蛋白(MetHb)、红细胞数(RBC)、白细胞总数(WBC)、白细胞分类(DC)、血清谷-丙转氨酶活力(SGPT)及心电图(EKG)。因毒性反应严重,发展迅速,有的动物给药后未及第一次测定就已死亡。死亡动物均作尸检,取心、肝、肾、肺、脾、肾上腺作病理组织学检查。

三、对狗的亚急性毒性

实验用成年家犬46只,雌雄皆有。实验前均经高铁血红蛋白还原试验,检查动物的6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G6P-DH)活性,除个别动物外,均在正常值范围内。实验分两批进行。第一批26只,第二批20只,分别按性别和体重随机分组。实验分MP 0090给药组、伯喹对照组和空白对照组。G6P-DH活性偏低的动物也随机分入MP 0090组和伯喹组。给药途径灌胃,每天一次。空白

对照组经受与给药组相同的实验操作。给药持续时间为 5、15、30 天，剂量分大剂量 (5mg/kg/天)、中剂量(2.5mg/kg/天)和小剂量 (1.25mg/kg/天)，具体分组在实验结果中一并说明。

实验观察给药前后动物的一般情况 (同猴)；有无溶血反应，包括 MetHb、Hb、RBC、网织红细胞计数、血清胆红素等，以及 S-GPT、WBC、DC、尿常规检查。上述实验室观察项目给药前均测定 2~3 次，作为自身对照，超过正常值范围的动物在分组前均已剔除；给药后每隔 5 天测定上述各项指标一次。全部动物均在给药终止时麻醉后放血处死，进行病理形态学检查 (包括中途死亡动物)，切片观察的脏器同猴，部分动物的心肌还进行超微结构观察。

实验结果

一、对小白鼠的急性毒性

实验结果以简化机率单位法计算 MP 0090 和伯喹七天内的半数致死量 (LD₅₀) ± 平均可信限 (P=0.95) 作为急性毒性比较的指标。MP 0090 为 418.8 ± 37.9mg/kg，伯喹为 64.5 ± 13.2mg/kg，两相比较相差 6 倍以上。

二、对猴的亚急性毒性

由于估计的剂量偏大，给药后第 4 天起动物开始死亡。至第 6 天为止，MP 0090 组 3 只猴全死，死亡时间分别为第 5、6、6 天 (给药总剂量分别为 31.2、37.5、37.5m/kg)；伯喹组有 2 只猴分别于第 4、5 天死亡，给药总剂量分别为 25.0、31.25mg/kg，另 1 只猴有症状未死 (总剂量为 37.5mg/kg)，实验立即终止。中毒症状主要为消化道反应，如腹泻、食欲锐减、抱腹 (似为腹痛)，甚至拒食，精神萎靡直至死亡。临床化验因毒性发展迅速，未及系统检查，动物死前可见 WBC 明显减少 (MP 0090 组的 101 号猴临死前仅 850/mm³)，但 RBC 和 Hb 下降均不明显。

尸检发现 MP 0090 组的 3 只猴均有回肠呈条索状痉挛或多处节段性肠套叠；全部动物均见槟榔肝。病理组织学检查均见肝细胞有弥漫性脂肪变性、心肌细胞有嗜酸性变。从实验所用的等重剂量看来，MP 0090 对猴胃肠道的刺激性反应较伯喹明显。

三、对狗的亚急性毒性

(一) 第一批实验 狗 26 只，除预试验用狗 6 只外，其余动物分为：MP 0090 大剂量组、中剂量组 (小剂量在第二批实验)、伯喹中剂量组和空白对照组，每组 5 只狗，连续给药 30 天，实验结果如下：

1. 一般观察与死亡情况 为了说明剂量与死亡的关系，把两批实验和预试验中所用四个不同剂量与死亡情况归纳如表 1，总的看来伯喹的毒性明显大于 MP 0090。

表 1. MP 0090 与伯喹的死亡时间和死亡数

剂量与预定持续时间 (mg/kg × 天)	药 物	实 验 动物数	死 亡 动物数	死亡时间 (天)
10 × 30	MP 0090	1**	1	16
5 × 30 (大剂量组)	MP 0090 伯 喹	7*** 3**	1 3	24 5.7.8
2.5 × 30 (中剂量组)	MP 0090 伯 喹	5 5	1 3	19 6.6.28
1.25 × 15* (小剂量组)	MP 0090 伯 喹	5 5	0 1	— 12

* 此两给药组为第二批实验

** 预试验动物

*** 包括预试验中 2 只狗在内

MP 0090 与伯喹的毒性症状均以消化道的刺激性反应为主，表现为恶心、呕吐、便血、食欲锐减甚至拒食，以伯喹为重，出现较早，且较普遍。给药后早期 (10 天内) 死亡的动物，尸检时常见肠套叠甚至肠梗阻。这些消化道症状在 MP 0090 组表现较轻、较少，出现也较晚。由于消化道反应而影响进食和营养吸收，体重随之下降 (表 2)，伯喹组尤其显著。

2. 临床化验的结果

本实验室对正常狗与实验有关的检查项

目所测定的正常值范围(均值±2个标准差) 作为衡量实验动物是否受到药物影响的标
见表3,可结合给药前后变化的显著性测验, 准。

表2 各组给药前后的体重变化 ($\bar{X} \pm S. E.$)^{*}

组别与剂量	给药前	给药后 (天)					
		5	10	15	20	25	30
1.空白对照组	11.9±1.20(5) 100.0	11.6±1.16(5) 97.5±1.07	12.0±1.15(5) 101.1±1.66	11.6±1.12(5) 98.3±1.32	12.2±1.06(5) 103.2±2.46	11.4±0.99(5) 96.6±3.64	11.4±1.11(5) 95.9±3.97
2.伯喹对照组 2.5mg/kg/天	14.0±1.25(5) 100.0	11.4±1.03(5) 81.6±2.17**	11.3±1.38(3) 82.9±2.19*	11.5±1.28(3) 84.4±3.27*	10.5±1.32(3) 77.3±2.00**	10.8±1.17(3) 80.2±3.37*	11.5±1.50(2) 75.5±1.43*
3.MP0090组(大剂 量) 5.0mg/kg/天	13.2±0.63(5) 100.0	12.6±0.62(5) 96.1±2.87	11.9±0.42(5) 91.1±4.29	11.5±0.52(5) 87.9±3.77*	11.2±0.47(5) 85.5±5.19*	11.3±0.32(4) 87.9±5.40	10.5±0.46(4) 82.0±6.15
4.MP0090组(中剂 量) 2.5mg/kg/天	12.4±0.78(5) 100.0	11.6±0.51(5) 94.1±2.38	11.3±0.27(5) 92.2±4.66	11.4±0.53(5) 92.9±2.81	10.9±0.47(4) 91.8±3.49	11.0±0.54(4) 93.1±5.94	10.8±0.49(4) 90.6±2.69*
组 间 相 比 P 值	1·2 1·3 1·4 2·3 2·4 3·4	<0.01 >0.05 >0.05 <0.01 <0.01 >0.05	<0.01 >0.05 >0.05 >0.05 >0.05 >0.05	<0.01 <0.05 >0.05 <0.05 <0.05 >0.05	<0.01 <0.05 <0.05 >0.05 <0.01 >0.05	<0.05 >0.05 >0.05 >0.05 >0.05 >0.05	<0.05 >0.05 >0.05 >0.05 <0.01 >0.05

▲ 表中各组的数据: 上列为平均体重(公斤), 下列为相当于给药前体重的百分率(以给药前平均体重为100%),
括号内数字代表动物数
* 表示与自身对照相差显著
** 表示与自身对照相差非常显著

表3 本实验室对有关检查项目的对照测定值及其波动范围
(20~44只正常狗)

测定项目	测定次数	平均数(\bar{X})	标准差(S.D.)	正常值范围($\bar{X} \pm 2 S.D.$)
MetHb (%)	40	4.94	1.83	1.27-8.60
Hb (g/100ml)	87	12.94	1.43	10.08-15.80
RBC ($10^4/mm^3$)	87	646.35	134.85	376.644-916.06
网织红细胞计数(%)	40	0.35	0.47	0-1.29
血清总胆红素(mg%)	40	<0.1		<0.1
WBC ($10^3/mm^3$)	65	12.75	2.77	7.20-18.30
SGPT (u/ml)	88	11.3	10.1	0-31.5

(1) 高铁血红蛋白 随着给药次数的增加, 三组给药动物红细胞中MetHb含量逐渐增高, 伯喹组除有2只狗早期死亡外, 从第10天起全部超过本实验室测定的正常值

范围(1.27~8.60%); MP 0090大剂量组从第15天起全部超过正常值范围; 中剂量组仅部分动物超过正常值范围(表4)。

表4 MP 0090与伯喹引起狗的高铁血红蛋白过多症*

组别	异常动物数*/实验动物数					
	给药后时间(天)					
	5	10	15	20	25	30
空白对照组	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
伯喹组	2/5	3/3	3/3	3/3	3/3	2/2
MP 0090组(大)	3/5	3/5	5/5	5/5	4/4	3/4
MP 0090组(中)	1/5	2/5	3/5	2/4	3/4	2/4

* MetHb>8.6%(本实验室的正常值范围的高限)

三个给药组MetHb的均值也随给药次数增加而增高, 仍以伯喹组最高, MP 0090

大剂量组次之,MP 0090中剂量组又次之(图1—A)。显著性测验的结果表明,伯喹组因毒性较大,动物死亡较多,样本明显变小,给药后各次包括第30天时高达给药前水平的648.9%,与自身对照相比仍无显著差别,与空白对照组相比,第20天之后差别或非常显著($P < 0.01$)。MP 0090大剂量组给药后第10、15、20天与给药前差别显著($P < 0.05$);与空白对照组相比,第10天之后差别显著($P < 0.05$)或非常显著

($P < 0.01$)。MP 0090中剂量组与给药前均无显著差别($P > 0.05$);与空白对照组相比,在第10天之后,除第20天以外,其余各次差别显著($P < 0.05$)或非常显著($P < 0.01$)。三个给药组之间对比,伯喹组与剂量大一倍的MP 0090大剂量组之间均无显著差别($P > 0.05$);伯喹组在第30天时显著高于与其剂量相等的MP 0090中剂量组($P < 0.05$);MP 0090大、中剂量组之间均无显著差别($P > 0.05$)。

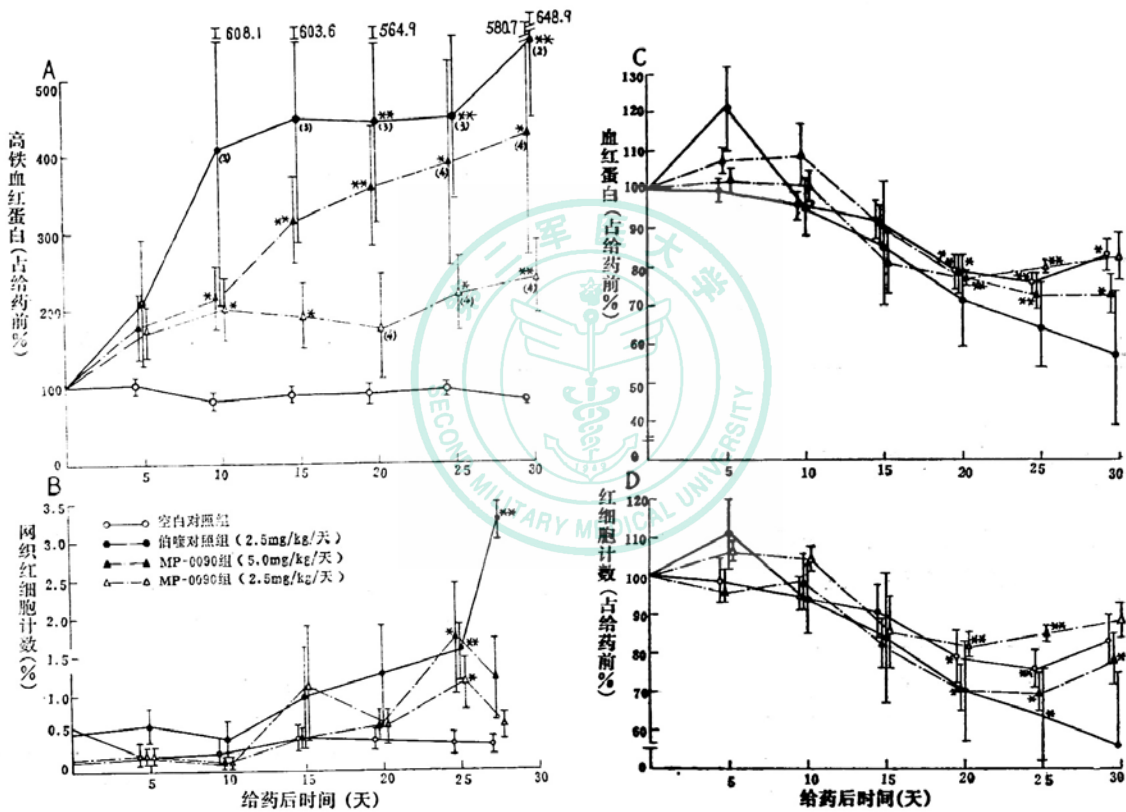


图1 MP0090与伯喹对狗的高铁血红蛋白(A)、网织红细胞计数(B)、血红蛋白(C)和红细胞数(D)的影响($\bar{X} \pm S.E.$)

* 与对照差别显著, ** 与对照差别非常显著, 括号内数字代表该实验组尚余动物数

值得注意的是,中毒致死的动物死前MetHb含量正常或略高,如伯喹致死动物(305, 307, 316号狗)死前仅5.6, 6.9, 13.8%,MP 0090大剂量致死动物(313号狗)死前为13.7%,中剂量致死动物(310号狗)为9.1%;与此相反, MetHb含量颇高的动物,如伯喹组的306号狗曾高达41.0%,

MP 0090大剂量组的322号狗曾高达42.0%却并未死亡。

(2) 血红蛋白与红细胞数 三个给药组与对照组的平均数均呈明显下降,除伯喹组也因动物死亡较多,样本明显缩小,影响显著性测验外,其余各组包括对照组在内,从第20天后均较自身对照显著降低($P <$

0.05) (图 1—C, D), 但三个给药组与对照组相比均无显著差别 ($P > 0.05$)。三个给药组之间相比, 伯喹组在给药后第 25, 30 天的 RBC 均值分别非常显著 ($P < 0.01$) 和显著 ($P < 0.05$) 地低于相等剂量的 MP 0090 中剂量组的平均数; MP 0090 的大、中剂量组在第 5 天的红细胞数有显著差别 ($P < 0.05$); 其余均无显著差别 ($P > 0.05$)。

(3) 网织红细胞计数与骨髓象 网织红细胞计数除对照组外, 其余三组给药动物的均值都随给药次数增多而呈上升趋势, 尤以伯喹组呈明显持续上升, 与给药前或对照组相比, 在给药后第 25、30 天增多显著 ($P < 0.05$) 或非常显著 ($P < 0.01$); MP 0090 两个给药组则在第 25 天时增多显著 (图 1—B); 三个给药组之间对比, 第 30 天时伯喹组较 MP 0090 中剂量组增多非常显著 ($P < 0.01$)。若以临床正常值范围 (0.5~2.0%) 来衡量各狗是否异常, 伯喹组在 15 天起 3 只存活狗有 1 只超过 2.0%, 第 30 天时 2 只存活狗全部超过 3.0%; MP 0090 中剂量组在 15 天时 5 只狗中有 1 只超过 3.0%; 大剂量组在 25 天起 4 只存活狗中有 1 只超过 3.0%。值得注意的也是, 伯喹组的 3 只死亡狗和 MP 0090 大剂量组的 1 只死亡狗, 死前网织红细胞计数均在正常范围内, 仅 MP 0090 中剂量组的 1 只死亡狗死前显著增多。

给药后第 30 天宰杀所作骨髓涂片检查, 全部动物均为增生活跃或明显活跃, 未见极度活跃或减低, 多数动物粒红比例平行或倒置, 红系统占优势。伯喹组动物的成熟红细胞中有中度大小不均, 中空区扩大, 可见多染性点彩红细胞, 详细情况将另文报道。

(4) 血清总胆红素测定均未见异常。

(5) 白细胞总数和分类 全部动物 WBC 波动较大, 未见有持续下降者。伯喹组给药后第 5 天的均值显著低于给药前 ($P < 0.05$); MP 0090 大剂量组第 5 天的均值低于给药前非常显著 ($P < 0.01$), 第 10

天减少显著 ($P < 0.05$), 且第 5、20 天时也显著低于对照组和 MP 0090 中剂量组 ($P < 0.05$), 其余各次均未见异常 ($P > 0.05$)。白细胞分类除在给药后第 5 天伯喹组有 1 只狗有 3% 第二型 (花边型) 异型淋巴细胞; MP 0090 大剂量组有 1 只狗有 2% 第一型 (空泡型) 异型淋巴细胞, 另 1 只狗有一型和二型异型淋巴细胞各 2%; MP 0090 中剂量组有 1 只狗有 2% 二型异型淋巴细胞。其余均未见有何异常。

(6) 血清谷丙转氨酶活力 各组的均值除伯喹组在第 5、25、30 天显著高于给药前外, 其余均无异常。但各组均有个别狗在第 5 天高于正常值范围, 其中除伯喹组的 307 号狗随后死亡外, 其余均在 5~10 天内恢复正常。

(7) 尿常规检查 除伯喹组的 306 号狗在第 30 天时发现有较多红细胞 (12~14 个/高倍镜) 和白细胞 (32~34 个/高倍镜) 外, 均无何异常。

(8) 病理学检查 在死亡动物的尸检中发现胃肠道的毒性反应以早期死亡者为明显, 常见胃、肠粘膜的充血和点状出血, 有的则见回肠和结肠粘膜的粘液分泌亢进; 尤其突出的是伯喹大剂量组的 3 只狗全有回肠痉挛, 其中 2 只有节段性肠套迭, 中剂量组的 3 只死亡狗中有 1 只狗的回肠套入回盲部结肠达 20 厘米, 并已坏死; MP 0090 也有一只死亡狗的回肠呈痉挛收缩。这批实验动物的脏器经大体和镜检发现, 其中以心和肝的毒性反应最为普遍和严重, 将与第二批实验的结果一并描述比较。

(二) 第二批实验 狗 20 只, 分为 4 组, 即中剂量 MP 0090 和伯喹各一个组, 连续灌胃 5 天后处死; 另两个组剂量减半 (小剂量组), MP 0090 和伯喹也各一个组, 连续灌胃 15 天后处死, 重点观察心和肝的病理变化, 同时观察溶血反应和肝功能。这批实验由于剂量减小和给药次数减少, 一般症状减轻,

除小剂量伯喹组有 1 只狗于 12 天死亡外,其余无明显变化。实验结果如下:

1. 高铁血红蛋白 给药 5 天后伯喹中剂量组较给药前显著升高,相差达 10 倍以上 ($P < 0.05$),此时较等剂量的 MP 0090 组或小剂量的伯喹组、MP 0090 组也均有显著 ($P < 0.05$) 或非常显著 ($P < 0.01$) 的差别。此外,给药 15 天的伯喹小剂量组高于等剂量的 MP 0090 组也非常显著 ($P < 0.01$)。

2. Hb 和 RBC 给药后 1、3、5、10、15 天检查,均未见相应地下降。

3. WBC 和 SGPT 也均未见异常。

4. 病理学检查(详情另文报道^[4])

(1) 心肌 大剂量或中剂量连续给药 5 天以上的心肌,不论伯喹组或 MP0090 组均有较广泛而严重的嗜酸性变、心肌溶解和明显的颗粒变性,难以区别两药对心肌毒性的差别。减少给药次数和降低每次剂量后,可见 MP 0090 对心肌的毒性明显地小于伯喹。

(2) 肝 主要表现为肝细胞的浊肿变,不同程度的脂肪变和枯否氏细胞的肿胀、增生,并吞噬有较多的色素颗粒,伯喹组更为明显。

讨 论

1. 从小白鼠的急性毒性和狗的亚急性毒性试验的结果看来,伯喹的毒性明显高于 MP 0090,表现在:伯喹的 LD_{50} 小于后者 6 倍以上;等重剂量、等疗程给药时伯喹对狗的死亡数均多于 MP 0090,与全身状态和消化道反应密切相关的体重显著降低也以伯喹为显著;8-氨基喹啉类具有代表性的毒性反应——高铁血红蛋白过多症也以伯喹发生较多且较明显;心肌损害也以伯喹较重,所有这些观察足以说明伯喹的毒性比 MP 0090 为大。但在猴的亚急性毒性试验中由于服药的时间短,剂量偏高,尚难分辨两者的毒性高低,有待今后进一步实验研究。

2. Schmidt (1946)^[5]报告伯喹能引起

狗腹部痉挛、肠套迭甚至因肠梗阻致死,曾见小肠有 11 处套叠;但对猴虽可致腹部痉挛,400 只猴中仅 1 只有肠套叠,本文报告伯喹对狗的结果与他的发现颇为一致。MP 0090 则适相反,在狗未发现有肠套叠,在猴却十分显著,3 只死亡猴均有肠套叠,似可说明两药对狗与猴胃肠道的影响似有种族差异,应引起足够的注意。

3. Weniger 的最新综述^[6]指出:除胃肠道障碍外,伯喹的主要毒性反应与血液有关,包括白细胞减少症、高铁血红蛋白过多症和急性溶血,而急性溶血只发生在“伯喹过敏”的个体。我们在实验中也观察到高铁血红蛋白过多症是最明显的变化,尤以伯喹组为著。随着高铁血红蛋白过多症的出现,Hb 和 RBC 相应地下降而网织红细胞数则升高。但因第一批实验正值去年夏季酷热,饲养条件不够完善,环境因素不能很好地控制,对动物的休息和营养都有一定影响,故空白对照动物的 Hb 和 RBC 也随着时间的推移,明显地下降,三个给药组的血象虽都明显地下降,但与空白对照组之间的差别却无统计学意义;但值得注意的是空白对照动物的网织红细胞数始终未出现差异,而伯喹组则明显上升,25 天后非常显著,骨髓像可见多染性点彩红细胞,MP 0090 大剂量组仅在第 25 天有网织红细胞显著增多,说明伯喹组的高铁血红蛋白过多症和 Hb、RBC 下降,并与 MP 0090 有差别并不是偶然的。

我校药理教研室廖锡麟等^[7]对家兔的实验研究中同样观察到伯喹可致高铁血红蛋白过多症、Hb 持续显著地下降和网织红细胞显著增多,两相比较,所有指标伯喹都较 MP 0090 明显或显著,这些实验论据与本实验的结果基本一致;他们还观察到伯喹组的红细胞的脆性明显增加、还原型谷胱甘肽 (GSH) 含量下降非常显著,与 Beutler 等 (1955) 的报告^[8]相符,说明伯喹能引起溶血反应,而 MP 0090 的溶血作用则不明显。本

实验因未观察红细胞的脆性、GSH的含量,也未观察尿中变性血红蛋白,固不能肯定伯喹组是否有溶血反应存在,尤其是血清总胆红素始终未出现明显变化,但MetHb的出现与伯喹在体内产生的具有强氧化作用的代谢产物如6-羟基伯喹、5,6-邻醌伯喹等衍生物有关。此种代谢产物可使GSH转化为氧化型谷胱甘肽(GSSG),从而增加红细胞膜的脆性,易遭受机械性破损,招致溶血,故RBC和Hb下降,网织红细胞增多。MP 0090以上各项变化虽可显示出剂量与反应有一定关系,但均不如伯喹明显,这可能是由于MP 0090与伯喹虽同属8-氨基喹啉类,但由于5位碳上对氟苯氧基的引入,可能影响代谢变化,从而降低其氧化性能,使Met-Hb的产生不如伯喹明显。Brodie和Udenfriend(1950)指出^[9]扑疟喹啉的代谢产物不仅能引起高MetHb,而且是杀灭疟原虫的有效成分,MP 0090因5位碳上对氟苯氧基的引入,其代谢产物可能有所不同,以致产生MetHb的作用不如扑疟喹啉或伯喹明显,而其抗疟作用却与高于扑疟喹啉的伯喹相当或略强。上述各项都是MP 0090的优点,也涉及其抗疟作用的机制问题,值得进一步研究阐明。

4. 实验观察中狗的WBC和中性粒细胞百分比虽有减少或波动,由于夹杂着胃肠道反应和环境因素的影响,尚难发现变化规律,而在猴的毒性试验中WBC虽有显著减少现象,但检查时动物已处于濒死状态,也难说明问题,应作进一步观察。

5. 实验中观察到伯喹对心肌的嗜酸性毒性病变是过去文献中(包括扑疟喹啉在内所有8-氨基喹啉类的毒理研究)从未报道过的问题。当剂量递减至1.25mg/kg/天时,MP 0090对心肌的损伤明显轻于伯喹。廖锡麟等^[7]认为溶血反应是伯喹而不是MP 0090的特征性毒理作用。本实验从心肌损伤的观察中MP 0090显示出剂量、疗程(包括给药持续时间)与毒性反应的关系,而且死亡动物心肌损

伤都较严重,因此我们认为心肌损害可能是MP 0090带特征性的毒性反应。由于它同样存在于伯喹中毒的动物,而8-氨基喹啉类又有体内代谢快的特征,临床应用疗程较长,有鉴于此,心肌毒性的观察可能是评价8-氨基喹啉类毒性的重要指标之一,这一重要发现值得进一步研究。

小 结

MP0090 化学名为5-对氟苯氧基伯喹柠檬酸盐,国外文献仅简略报道其急性毒性。本文报道MP 0090对三种动物急性、亚急性毒性观察的初步结果,总的印象是毒性较伯喹为轻,有可能过渡临床验证。

实验结果表明:MP 0090对小鼠的急性毒性显著地小于伯喹;对猴的亚急性毒性,经初步观察与伯喹相近或略高;对狗的亚急性毒性较伯喹明显为低。MP 0090在等剂量情况下,对狗红细胞中高铁血红蛋白不仅显著低于伯喹,而且对心肌和肝的损害也较伯喹为轻。伯喹和MP 0090同属8-氨基喹啉类,它们对心肌的毒性表现为嗜酸性变,可能是亚急性毒性的致死原因,这一发现以往文献中从未报道过,值得进一步研究。

(戴祖瑞、马志明两同志协助猴亚急性毒性试验的部分工作,特致谢意。

本文摘要于1979年12月曾在上海寄生虫学会年会上宣读。)

参 考 文 献

1. Chen E H et al: Modification of primaquine as antimalarials. 1. 5-phenoxy derivatives of primaquine. J Med Chem 20: 1107, 1979.
2. 许德余等: 合成抗疟药研究 V. 5-对氟苯氧基伯喹柠檬酸盐(MP 0090)的合成. 本期8页.
3. 陈林等: 疟疾防治药物研究 IV. 5-对氟苯氧基伯喹柠檬酸盐抗疟作用的实验观察. 本期11页.
4. 何德华等: 5-对氟苯氧基伯喹柠檬酸盐亚急性毒性试验的病理形态学观察. 本期26页.
5. Schmidt LH: On the pharmacology of the

(下转18页)

新抗癌化合物的临床前毒性研究

VI. 5-对氟苯氧基伯喹柠檬酸盐亚急性毒性试验的病理形态学观察(1)*

病理解剖学教研室 何德华 董荣春 秦祝青 龚志锦
药理学教研室 沈念慈 唐惠兰

本文报道 5-对氟苯氧基伯喹柠檬酸盐 (MP0090) 和伯喹亚急性毒性试验中 42 只狗和 5 只猴的大体解剖和脏器显微镜检查的病理形态学观察的结果, 其中以心、肝作为重点。

实验方法

一、狗的实验

第一批实验分为四组, 每组 5 只狗, 除对照组外, 给药组包括 MP0090 2.5mg/kg 组、5.0mg/kg 组和伯喹 2.5mg/kg 组。所用剂量均按砷基计算(以下同), 每天灌胃一次, 连续给药 30 天后宰杀, 与实验过程中死亡动物的心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、胰、胃、肠和骨髓等一并进行病理观察。

第二批实验是在第一批实验观察到心、肝病变更为明显的基础上, 重新观察两药对心、肝的病理变化, 并加以对比。实验分为四组, 每组 5 只狗。MP0090 和伯喹各为 1.25 mg/kg, 每天灌胃一次, 连续 15 天后宰杀。

二、猴的实验

猴的实验分为二组, MP0090 和伯喹各一组, 均为每天给药 6.25mg/kg。MP0090 连服 5—6 天死亡的猴 3 只, 伯喹连服 4 天和 5 天死亡的猴各一只。病理检查的脏器与第一批狗实验相同。对病理标本的处理从略。心肌取材作电镜观察, 结果待后报导。

实验结果

一、第一批实验狗的脏器经大体和镜检

发现, 毒性反应以心和肝最为普遍和严重。不论 MP0090 的 5mg/kg/天和 2.5mg/kg/天组, 或伯喹 2.5mg/kg/天组, 心肌均有较广泛而严重的嗜酸性变、心肌溶解和明显的颗粒变性, 在肝脏可见肝细胞的浊肿变性、脂肪变性以及枯否氏细胞的肿胀、增生、并吞噬有较多的色素颗粒。由于该批实验用药时间较长, MP0090 和伯喹对心肌的毒性反应都较广泛而严重, 因此较难分辨两者对心肌的毒性有何明显差异, 但心肌坏死仅出现于伯喹中毒死亡的动物。

二、第二批实验狗中, 每天剂量 2.5mg/kg, 给药时间减为 5 天的结果为: 伯喹组有一只狗心肌可见重度嗜酸性变, 且有心肌的空泡变性, 另二只狗的心肌为中度嗜酸性变, 其他二只狗的心肌未见明显病理改变; MP0090 组有一只狗的心肌可见心肌溶解、空泡变性和较严重的嗜酸性变, 另一只狗可见心肌中度嗜酸性变, 但其余三只狗的心肌均未见到明显病理改变。以上实验结果表明, MP0090 对心肌毒性比伯喹为小(表 1)。

每天剂量降为 1.25mg/kg, 连续给药 15 天的结果为: 伯喹组有一只狗的心肌有重度嗜酸性变, 且有空泡变性和心肌溶解等病理改变, 二只狗的心肌可见中度嗜酸性变和部分心肌的空泡变, 一只狗的心肌为轻度嗜酸

* 本文摘要曾于 1979 年 12 月在上海寄生虫学会年会上宣读