

# 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、肝病变较为明显的基础上, 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

**表 1 MP0090 和伯喹引起狗心肌主要毒性病变的比较\***

每天剂量 (mg/kg)	药物	给药时间(天)	心肌基本正常	心肌嗜酸性变			心肌浊肿	心肌溶解	心肌空泡变
				重度(卅)	中度(卅)	轻度(+)			
2.5	MP0090 伯喹	5	3/5	0/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5
			2/5	1/5	2/5	0/5	1/5	0/5	1/5
1.25	MP0090 伯喹**	15	4/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	1/5
			1/5	1/5	2/5	1/5	2/5	2/5	3/5

\* 表中所列数据代表: 病变阳性动物数/检查动物数  
\*\* 该组中有 1 只狗于实验第 12 天死亡

性变。另外 1 只狗在实验的第 12 天死亡, 镜检发现其心肌有部分嗜酸性变和广泛的心肌溶解(图 1); 而 MP0090 组除 1 只狗的心肌有中度嗜酸性变外, 其他 4 只狗的心肌均未见明显病理改变(图 2), 以上实验结果进一步表明 MP0090 对狗的心肌的毒性明显地较伯喹为小(表 1)。

这批实验狗中肝脏的病变较轻。伯喹的 2 个给药组均有 1 只狗可见肝细胞脂肪变; 每天 2.5mg/kg, 连续给药 5 天的伯喹组和 MP0090 组各有 1 只狗可见个别的肝细胞小灶性坏死, 但均不严重。

三、在猴的实验组里, MP0090 和伯喹对心肌的毒性反应均不及上述狗的实验组明显而在肝脏则可见到肝细胞的弥漫性脂肪变性(图 3), 伯喹尤为明显, 眼观呈典型槟榔肝。

四、胃肠道毒性反应: 上述实验狗中以第一批动物较为明显, 主要以胃、肠粘膜的充血和点状出血为常见, 有的则见回肠和结肠粘膜的粘液分泌亢进, 以致肠粘膜表面有一层稠厚的粘液复盖。MP0090 组的 1 只死亡狗(301 号, 2.5mg/kg×19 天)的回肠呈痉挛收缩; 伯喹的相同剂量组的 1 只死亡狗(316 号, 6 天)其回肠套入回盲部结肠达 20cm, 坏死约 30cm。在猴的解剖中发现 MP0090 组的 3 只动物其回肠均呈条索状痉

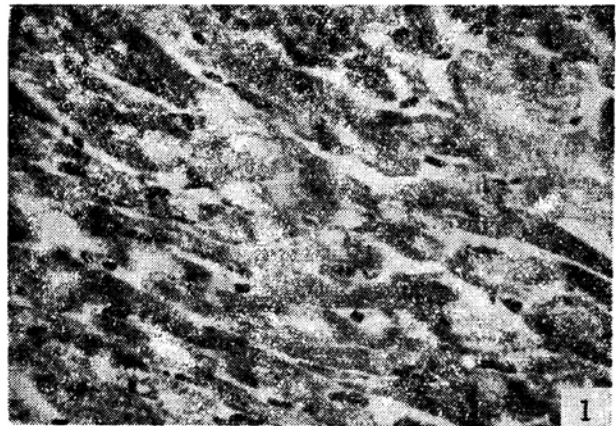


图 1 330 号狗, 伯氨喹啉 1.25mg/kg/日×12 天死亡有广泛心肌溶解和部分嗜酸变 H. E. ×200

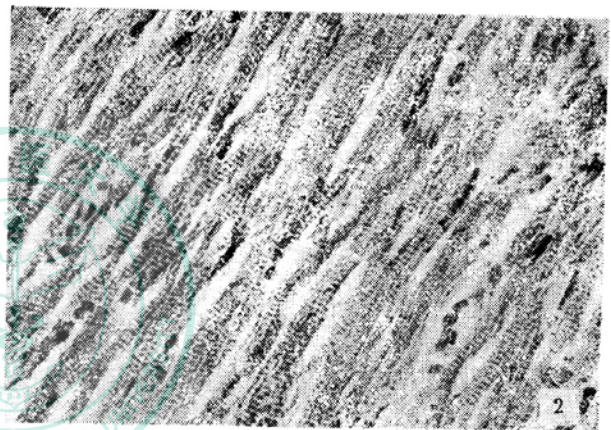


图 2 342 号狗, MP0090 1.25mg/kg/日×15 天心肌有轻度浊肿变性, 但心肌横纹仍清晰可见 H. E. ×268

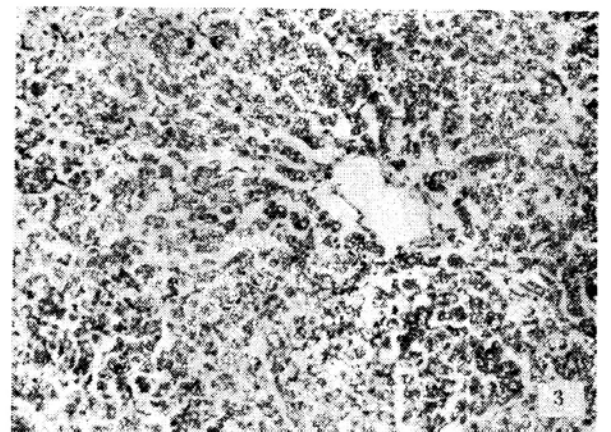


图 3 81 号猴, 伯氨喹啉 10mg/kg/日×5 天死亡弥漫性肝细胞脂肪变性 H. E. ×50

挛或回肠多处有节段性肠套迭(图 4), 最多的达 10 处。以上结果提示, 致死剂量的 MP0090 对猴的胃肠道反应较致死剂量的伯

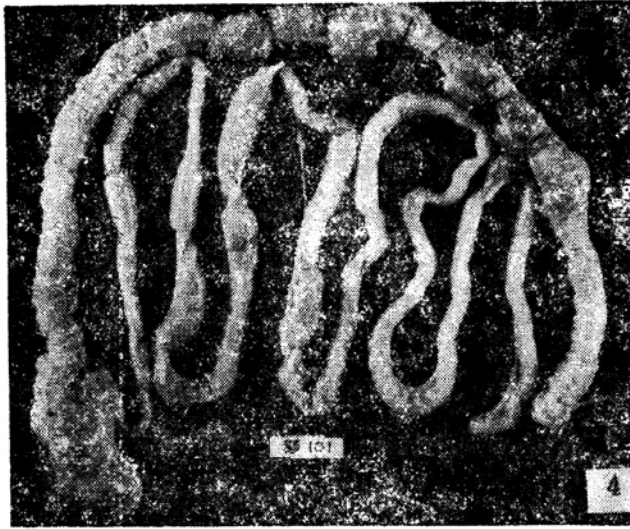


图 4 101号猴, MP0090 0.25mg/kg/日×6天箭头所指为肠套迭处。

啞更为敏感。

五、死亡动物病理学观察的特点 死亡猴解剖中可见MP0090组主要为胃肠道反应, 而伯啞组主要病变在肝脏。死亡狗除MP0090组有1只肠痉挛, 伯啞组有1只有肠套迭、坏死外, 主要毒性病变为心肌损害(表2), 最严重的为心肌坏死, 最普遍的为嗜酸性变, 即使早期死亡的动物(307, 316号狗)、包括有肠套迭的在内。

表 2 MP0090和伯啞中毒死亡狗的心肌毒性病变\*

药 物	MP0090		伯 啞			
	5	2.5	2.5		1.25	
每天剂量(mg/kg)	5	2.5	2.5		1.25	
死亡时间(天)	24	19	28	6	6	12
死亡狗号码	313	310	305	307	316	303
心肌嗜酸性变	+	+	-	+	+	+
心肌溶解	+	+	-	-	+	+
心肌空泡变	+	+	-	+	+	-
心肌坏死	-	-	+	-	-	-
心肌油肿	-	+	+	-	-	-

\* 表中(+)代表阳性, (-)代表阴性

### 讨论和初步结论

一、以往的文献报道, 8-氨基喹啉类抗

疟药最严重的毒性反应是引起高铁血红蛋白过多症和溶血性贫血, 而对心肌的毒性反应连 Weniger(1979)的最新综述<sup>[2]</sup>尚未提及, 其他也未见报道。本文对狗和猴的亚急性毒性试验的病理形态学观察结果表明, 同剂量的 MP0090对心肌毒性较伯啞为低。

二、廖锡麟等<sup>[3]</sup>对兔的实验观察结果说明, MP0090引起溶血反应明显地较伯啞为轻, 并提出 MP0090引起的轻度溶血反应不是动物致死的主要原因; 沈念慈等<sup>[1]</sup>对狗的实验观察发现, 不论 MP0090 或伯啞引起的高铁血红蛋白过多症也不是动物致死的原因。本文根据 MP0090 和伯啞亚急性毒性试验的病理

观察发现, 药物对心肌的损害较为普遍, 而死亡动物尤为显著, 其中以嗜酸性变更为明显, 因此认为药物对心肌的损害可能是引起动物死亡的重要原因。至于是否与 Schmidt等(1951)<sup>[4]</sup>报道的中枢神经系统损害有关, 有待进一步研究阐明。

三、我们认为心肌损害可能是8-氨基喹啉类化合物带特征性的毒性反应。因此, 对心肌的毒性观察应是评价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深入研究。

(戴祖瑞、马志明两同志协助猴亚急性毒性试验的部分工作, 谨致谢意。)

### 参 考 文 献

1. 沈念慈等: 新抗疟化合物的临床前毒性研究 V. 5-对氟苯氧基伯啞柠檬酸盐的急性、亚急性毒性观察(1). 本期19页 1981.
2. Weniger H: Toxicity and side effects of primaquine and other 8-aminoquinolines. WHO/MAL 79. 905, 1979.
3. 廖锡麟等: 5-对氟苯氧基伯啞柠檬酸盐溶血反应的试验观察. 本期14页 1981.
4. Schmidt I G et al: Neurotoxicity of 8-aminoquinolines. III. The effects of pentaquine, isopentaquine, primaquine and pamaquine on the central nervous system of the rhesus monkey, J Neuropath exp Neurol, 10: 231, 1951