

氯喹等 12 种抗疟药对小鼠的光毒检测

袁伯俊、李保春、沈念慈 (第二军医大学抗疟药研究室, 上海 200433)

提要 实验用黑光灯照射小鼠耳部 24 h, 观察 7 d, 检测抗疟药的光毒反应。磷酸氯喹、磷酸哌喹、磷酸羟基哌喹、硫酸奎宁、盐酸甲氟喹、盐酸环喹、盐酸阿的平、蒿酯钠、磷酸咯萘啶、盐酸环氯胍、乙胺嘧啶和磷酸伯氨喹均 $ig\ 1/4LD_{50}$, 未产生光毒反应; 前 4 种药 $iv\ 1/2-1/4\ LD_{50}$ 也未产生光毒反应; 前 5 种药 $ip\ 1/8\ LD_{50}\ qd \times 7\ d$ 仍未产生光毒反应。

关键词 光敏失调; 氯喹; 哌喹; 羟基哌喹; 奎宁; 甲氟喹; 蒿酯钠; 咯萘啶; 伯氨喹; 抗疟药

4-喹啉甲醇类化合物有较强的抗疟作用, 但因光毒反应严重, 影响临床应用^(1,2), 使研究一度受到影响。以后经光毒检测, 发现喹啉环和 2-位取代环处于完全共轭平面时可产生强力的光毒反应, 通过结构改造破坏其共轭体系, 有可能降低其光毒副反应⁽³⁾, 为了及早发现新抗疟化合物有无光毒反应, 全国疟疾专题委员会在抗疟新药研究规程中列入了光毒检测。目前常用的各种抗疟药大都未见有光毒检测的报告, 本文报道 12 种抗疟药光毒检测的结果。

材料和方 法

昆明杂交系小鼠由我校动物所繁殖, 体重 $19.4 \pm SD\ 2.3\ g$, ♀♂各半。先在 $22 \pm 1^\circ C$ 恒温室中适应 3 d, 实验前仔细检查两耳, 有明显或可疑红斑或水肿者去除。用黑光灯加窗玻璃照射小鼠 24 h, 观察抗疟药在照射后 7 d 对小鼠的光毒反应。

磷酸氯喹、乙胺嘧啶、磷酸伯氨喹和阿的平由上海第十四制药厂提供, 磷酸哌喹由上海医药工业研究院合成室惠赠, 磷酸羟基哌喹由

本室药化组合成, 硫酸奎宁市售, 盐酸甲氟喹系兄弟单位惠赠的进口品, 盐酸环喹由中西制药厂提供, 蒿酯钠(琥珀酰二氢青蒿素钠)由广西桂林制药厂提供, 磷酸咯萘啶由上海寄生虫病研究所提供, 盐酸环氯胍由上海天平制药厂提供, 盐酸氯丙嗪由江苏吴县制药厂提供。

光源及操作见文献⁽⁴⁾。

光毒测定标准: 阴性(-): 双侧耳与正常鼠耳无差别; 轻度(+): 单侧或双侧耳出现红斑或水肿; 中度(++): 单侧或双侧耳出现组织坏死; 重度(+++): 单侧或双侧耳出现溃烂或脱落。

结 果

ig 抗疟药对小鼠的光毒反应 氯喹等 12 种抗疟药一次 $ig\ 1/4\ LD_{50}$ 对小鼠的光毒试验结果, 除阳性对照药氯丙嗪产生光毒反应外, 受试药物均未产生光毒反应(表 1)。

Tab 1. Phototoxic tests of ig 12 antimalarials $1/4\ LD_{50}$. 10 mice/group

Drug	Dose of base (mg/kg)	Phototoxic response					Mice died
		-	+	++	+++	++++	
Chloroquine	100	10	0	0	0	0	0
Piperaquine	200	10	0	0	0	0	0
Hydroxypiperaquine	150	10	0	0	0	0	0
Quinine	250	10	0	0	0	0	3
Mefloquine	200	10	0	0	0	0	0
Cycloquine	100	10	0	0	0	0	1
Quinacrine	200	10	0	0	0	0	0
Artesunate	1000	10	0	0	0	0	3
Pyronaridine	300	10	0	0	0	0	3
Cyclochloroquanide	80	10	0	0	0	0	1
Pyrimethamine	50	10	0	0	0	0	1
Primaquine	16	10	0	0	0	0	3
Chlorpromazine(sc)	30	0	1	4	5	0	0
Isotonic saline	10 ml/kg	10	0	0	0	0	0

iv 抗疟药对小鼠的光毒反应 为排除药物 ig 后吸收速度和血药浓度影响光毒反应, 又将氯喹等 4 种抗疟药一次 iv 1/2-1/4 LD₅₀, 结果对小鼠也未产生光毒反应(表 2)。

Tab 2. Phototoxic tests of iv 4 antimalarials: chloroquine 1/2 LD₅₀, hydroxypiperazine and quinine 1/3 LD₅₀, piperazine 1/4 LD₅₀; sc chlorpromazine. 10 mice/group

Drug	Dose of base (mg/kg)	Phototoxic response			
		-	+	++	+++
Chloroquine	22	10	0	0	0
Piperazine	23	10	0	0	0
Hydroxypiperazine	23	10	0	0	0
Quinine	31	10	0	0	0
Chlorpromazine	30	0	1	5	4
Isotonic saline	10 ml/kg	10	0	0	0

连续 ip 抗疟药对小鼠的光毒反应 考虑到抗疟药常常是连续多次给药, 为此观察了氯喹等 5 种抗疟药每天 ip 或 ig 1/8 LD₅₀ 后光照 8 h 连续 7 d, 停药后观察 7 d, 仍未出现光毒反应(表 3)。

Tab 3. Phototoxic tests of ip antimalarials 1/8 LD₅₀ qd × 7d. 10 mice/group

Drug	Dose of base (mg/kg)	Phototoxic response				Mice died
		-	+	++	+++	
Chloroquine	9	10	0	0	0	0
Piperazine	10	10	0	0	0	1
Hydroxypiperazine	7	10	0	0	0	0
Quinine	12	10	0	0	0	1
Mefloquine(ig)	100	10	0	0	0	0
Chlorpromazine (sc)	10	0	0	5	5	0
Isotonic saline	10 ml/kg	10	0	0	0	0

讨 论

Ison 等用无毛小鼠(hairless mice)测定了喹啉甲醇等 9 种光敏剂引起光毒反应的 PTD₅₀⁽⁶⁾, 后又用小白鼠(albino mice)测定了氯丙嗪等 4 种光敏剂和 81 个喹啉甲醇化合物的光毒反应, 认为用这两种小鼠模型均可获得与人的反应相一致的结果⁽²⁾, 作者用本实验

模型已证实血卟啉衍生物(HpD)和新光敏剂 PSD-007 可引起小鼠的光毒反应, 既有量效关系, 又与临床观察相符⁽⁴⁾。可见此模型可以预测药物对人体的光毒作用, 而且反应灵敏, 指标客观, 结果可靠, 操作简便。所以全国疟疾专题委员会原来就已将其列为抗疟新药临床前毒性研究的光毒检测模型, 对新药研究有一定指导意义。

甲氟喹是国外较为推崇的抗疟新药, 本实验证实甲氟喹一次或连续多次 ig 均未引起光毒反应, 至今也未见临床有关甲氟喹能引起人的光毒反应的报道, 也说明本实验模型确有实用价值。

药物光敏反应是药物和光相互作用引起的对皮肤的有害反应, 可分光毒性和光变态性(光过敏性)^(8,7)。一般认为光毒反应是药物被光激活后引起的皮肤损伤反应, 与免疫无关, 其特点是首次接触药物即可发生, 损伤局限于光照暴露部位, 反应强度与药物和光照强度相关, 停药或避光消失快, 与结构类似物无交叉反应。而光变态反应是药物被光激活成半抗原后与皮肤结合成一种新抗原所产生的过敏反应。与免疫有关, 其特点是首次接触药物并不产生反应, 未经光照的非暴露部位也有反应; 过敏后即使小剂量也能产生反应; 且与结构类似物常有交叉反应等。

本文报道 12 种抗疟药经长波紫外线(UVA)照射后未产生光毒反应, 至于是否发生光变态反应, 有待进一步探讨。但据临床报道氯喹⁽⁸⁾、奎宁⁽⁹⁾和羟基哌喹⁽¹⁰⁾所引起的光敏反应, 是在长期用药过程中产生, 且并不局限于光照部位, 可能属于光变态反应。因此, 与本文观察到的无光毒反应并不矛盾。

参 考 文 献

- 1 Fels IG. The photoactivity of quinoline-methanols. *J Med Chem* 1968; 11 : 887
- 2 Ison AE, Davis CM. Phototoxicity of quinolinemethanols and other drugs in mice and yeast. *J Invest Dermatol* 1969; 52 : 193

- 3 Rothe WE, Jacobus DP. Laboratory evaluation of the phototoxic potency of quinoline-methanols. *J Med Chem* 1968; 11 : 366
- 4 袁伯俊、李保春、沈念慈. 新光敏剂 PSD-007 的光毒反应. 第二军医大学学报 1984; 5 : 263
- 5 Ison AE, Blank H. Testing drug phototoxicity in mice. *J Invest Dermatol* 1967; 49 : 508
- 6 Harber LC, Baer RL. Pathogenic mechanisms of drug-induced photosensitivity. *Ibid* 1972; 58 : 327
- 7 沈山原. 药物性光感过敏. 新药与临床 1983; 2 : 46
- 8 Weelden H, Bolling HH, Faille HB, Leun JC. Photosensitivity caused by chloroquine. *Arch Dermatol* 1982; 118 : 290
- 9 Weck AL, Bundgaard H. Antiprotozoal drugs. *Allergic reactions to drugs*. Berlin: Springer, 1983 : 572
- 10 李松初、陈秉炯、张东辉, 等. 磷酸羟基哌喹所致色素沉着的研究. 中华医学杂志 1983; 63 : 20

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Sep; 7 (5) : 468-470

Evaluation of phototoxic effects of chloroquine and eleven other antimalarials in mice

YUAN Bo-jun, LI Bao-chun, SHEN Nian-ci

(Laboratory for Antimalarial Drug Research, Second Military Medical College, Shanghai 200433)

ABSTRACT The phototoxicity of antimalarials was studied in mice that were irradiated for 24 h with black light in $22 \pm 1^\circ\text{C}$. No phototoxicity was observed within 7 d in mice after: 1) ig $1/4 \text{ LD}_{50}$ with 12 antimalarials (chloroquine phosphate, piperazine phosphate, hydroxypiperazine phosphate, quinine sulfate, mefloquine hydrochloride, cycloquine hydrochloride, mequinacrine hydrochloride, artesunate (sodium dihydroartemisinin succinate),

pyronaridine phosphate, cyclochloroquine hydrochloride, pyrimethamine, primaquine phosphate); 2) iv $1/2-1/4 \text{ LD}_{50}$ with the former 4 drugs; 3) ip $1/8 \text{ LD}_{50}$ qd $\times 7$ d with the former 5 drugs.

KEY WORDS photosensitivity disorders; chloroquine; piperazine; hydroxypiperazine; quinine; mefloquine; artesunate pyronaridine; primaquine; antimalarials