

脲基磷酸酯类化合物及与 氯硝柳胺复方增效的杀螺研究*

戴建荣¹ 吴中兴¹ 张燕萍¹ 吴 锋¹ 高智慧¹

洪青标¹ 周晓农¹ 曹 奇¹ 王浦海² 王 锐²

1 江苏省血吸虫病防治研究所 (无锡 214064)

2 南京药物研究所

摘要 本文报道了 24 种脲基磷酸酯化合物的杀螺结果,发现化合物 2、10、11 和 14 等均具有杀螺作用,在 25℃ 室温时,浸杀 48h,1mg/L 的杀螺率分别为 100.0%、93.3%、83.3%和 96.7%;LD₅₀分别为 0.6017、0.3969、0.7973 和 0.3260mg/L。将上述化合物与氯硝柳胺组成(1:1)复方,化合物 5 和 6 与氯硝柳胺组成的复方均具有较好的增效杀螺作用,增效比(SR)值分别为 2.32 和 3.50。

关键词 杀螺剂 氯硝柳胺 增效剂 脲基磷酸酯

近年来国内外曾进行了灭螺增效剂复方的研究。Stein 报道^[1]苯骈噻吩磷酸酯类化合物作增效剂与杀螺药 2,5-双氮杂环丙基对苯醌联合作用于扁卷螺(*B. glabrata*),使螺开扉,暴露了螺体表面,使之能接触杀螺药,而发挥增效作用,但未对钉螺进行研究。国内对苯骈噻吩磷酸酯类化合物及苯骈呋喃磷酸酯类化合物作增效剂对五氯酚钠杀灭钉螺(*Oncomelania hupensis hupensis*)的增效作了研究^[2,3,4]。在“八·五”期间,我们对 24 种脲基磷酸酯化合物进行了单独杀螺作用以及与氯硝柳胺组成(1:1)复方的增效杀螺试验,其中有的取得明显的增效作用。

材料和方法

1 **脲基磷酸酯化合物** 南京药物研究所合成室合成与提供。

2 **钉螺** 采自南京市龙潭的有螺沟渠,以群体逸蚴法剔去阳性钉螺,经室内饲养数天后,取活力强、螺龄相仿(7—8 旋)的成螺进行实验。

3 方法

3.1 **脲基磷酸酯化合物单独杀螺溶液的配制** 分别称取 24 种脲基磷酸酯化合物,按其溶解特性,分别加入数滴 N,N-二甲基甲酰胺(DMF),待溶解后,再加入 2—3 滴吐温-80 混匀后,加水分别配制成浓度为 4、2、1、0.5 和 0.25mg/L 的溶液待用。

3.2 **脲基磷酸酯化合物与氯硝柳胺(1:1)复方溶液的配制** 脲基磷酸酯化合物与氯硝柳胺用等重量比(1:1)混合后,配制成混悬液,浓度为 0.4mg/L,然后以 1:2 等比稀释,制成 0.4、0.2、0.1 和 0.05mg/L 的系列浓度待用。

3.3 **浸杀钉螺** 取 100ml 的玻璃烧杯,每杯放入 30 只实验钉螺,上盖塑料纱网,防止钉螺爬出液面。将配制好的不同浓度的药液 100ml 分别倒入各烧杯,在 25℃ 下浸泡 48h,同时观察钉螺软体的活动情况。48h 后倒去药液,用清水冲洗数次,复苏 48h,隔 24h 用清水饲养 2h,将爬动的活螺检出,不活动钉螺用敲击法鉴别死活并计数。每次实验均

* “八·五”科技攻关课题(85—917—02—07)内容之一。

设氯硝柳胺及清水浸泡钉螺 2 个对照组。

4 增效比的计算 根据单独用药的 LD₅₀ 值与混合用药的 LD₅₀ 值进行毒力比较^[5,6]。

增效比(SR)= $\frac{\text{药物单用 LD}_{50}}{\text{药物加增效剂 LD}_{50}}$

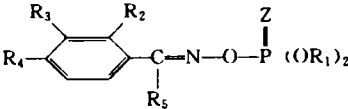
若复方用药的增效比(SR)接近 1,表示该复方合剂的作用类似为相加作用;若 SR 值大于 1,表示有增效作用;若 SR 值小于 1,则表示有拮抗作用。

结 果

1 单药杀螺效果 对新合成的 24 种膦基磷酸酯化合物,用 4、2、1、0.5 和 0.25mg/L 单独进行杀螺试验,发现化合物 2、10、11 和 14 等 4 种在 1mg/L 浓度下,48h 杀螺率分别为 100.0%、93.3%、83.3%和 96.7%;LD₅₀分别为 0.6017、0.3969、0.7973 和 0.3260mg/L(表 1)。

表 1 膦基磷酸酯化合物浸泡 48h 杀螺的效果

Table 1 Molluscicidal effects of Oximino phosphates against snails by immersion for 48 hours



化合物 Compd	取代基 Substituent					在不同浓度(mg/L.)下的钉螺死亡率(%) Mortality (%) of snail at different concentrations (mg/L.)					LD ₅₀ (mg/L.)
	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₁	4	2	1	0.5	0.25	
1	H	H	H	CN	C ₃ H ₇ -n	30.0	3.3	0	0	0	—
2	H	H	H	CN	C ₃ H ₇ -1	100.0	100.0	100.0	23.3	0	0.6017
3	H	H	H	CN	C ₃ H ₇ -1	26.7	10.0	3.3	0	0	—
4	H	H	H	CN	C ₃ H ₇ -n	16.7	0	0	3.3	0	—
5	H	H	H	CN	C ₂ H ₅	100.0	50.0	43.3	10.0	0	1.3824
6	Cl	H	H	CN	C ₂ H ₅	100.0	76.7	46.7	3.3	0	0.8183
7	H	H	Cl	CN	C ₂ H ₅	23.3	6.7	3.3	0	0	—
8	Cl	H	Cl	CN	C ₂ H ₅	96.7	76.7	6.7	3.3	6.7	1.5328
9	Cl	H	Cl	CN	C ₃ H ₇ -n	3.3	0	0	0	0	—
10	Cl	H	H	CN	C ₃ H ₇ -1	93.3	96.7	93.3	76.7	40.0	0.3969
11	H	H	Cl	CN	C ₃ H ₇ -1	100.0	83.3	83.3	3.3	0	0.7973
12	H	OCH ₃	OCH ₁	CN	C ₂ H ₅	73.3	20.0	6.7	3.3	0	2.5202
13	H	OCH ₃	OCH ₁	CN	C ₃ H ₇ -1	20.0	20.0	6.7	0	0	—
14	H	F	H	CN	C ₃ H ₇ -1	100.0	100.0	96.7	100.0	30.0	0.3260
15	H	OCH ₁	OCH ₃	CN	C ₃ H ₇ -1	20.0	16.7	10.0	6.7	0	—
16	H	OCH ₃	OCH ₃	CN	CH ₃	3.3	6.7	10.0	0	3.3	—
17	H	H	H	CH ₃	C ₃ H ₇ -1	76.7	13.8	13.3	6.7	6.7	2.5787
18	H	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	0	3.3	0	0	0	—
19	H	H	H	CH ₃	C ₃ H ₇ -1	0	0	0	0	0	—
20	H	F	H	CN	C ₂ H ₅	83.3	70.0	40.0	20.0	6.7	1.2603
21	H	H	H	CN	C ₂ H ₅	60.0	43.3	20.0	0	3.3	2.4069
22	Cl	H	H	CN	C ₄ H ₉ -n	30.0	3.3	6.7	0	0	—
23	Cl	H	H	CN	C ₂ H ₅	20.0	13.3	0	0	0	—
24	H	F	H	CN	CH ₃	10.0	3.3	0	0	0	—

2 复方杀螺效果 24 种膦基磷酸酯化合物与氯硝柳胺(1 : 1)等重量配比进行杀

螺试验,化合物 5、6、14 和 16 等 4 种与氯硝柳胺组成复方,在 0.05mg/L 的膦基磷酸酯

化合物和 0.05mg/L 的氯硝柳胺,使形成浓度为 0.1mg/L 的试验溶液。在 25℃时,浸杀 48h 的杀螺率分别为 86.7%、96.7%、60.0% 和 50.0%,而此时 0.05mg/L 的胍基磷酸酯化合物和氯硝柳胺自身均无杀螺作用,混合复方增效作用显著。对 24 种复方进行联合作

用分析,测得 SR 值,化合物 5、6 的复方分别为 2.32 和 3.50,增效作用显著;化合物 2、4、10、11、14、16、17、18、19、20、21、22、23 和 24 等 14 种化合物复方的 SR 值均大于 1,有增效作用(表 2)

表 2 胍基磷酸酯类化合物与氯硝柳胺合并的杀螺效果

Table 2 Molluscicidal effects of oximino phosphates combined with niclosamide against snails by immersion for 48 hours

化合物 Compd	在不同浓度(mg/L)时的钉螺死亡率(%) Mortality (%) of snails at defferent concentrations (mg/L.)				与氯硝柳胺复方 LD ₅₀ (mg/L) LD ₅₀ (mg/L.) of combined with niclosamide	增效比 SR
	0.4	0.2	0.1	0.05		
氯硝柳胺 Niclosamide	—	100.0	80.0	0	0.0820	1.00
1	100.0	86.7	0	0	0.0776	1.06
2	100.0	96.7	0	0	0.0724	1.13
3	100.0	73.3	0	0	0.0851	0.96
4	100.0	100.0	0	0	0.0707	1.16
5	100.0	100.0	86.7	13.3	0.0354	2.32
6	100.0	100.0	96.7	63.3	0.0234	3.50
7	100.0	60.0	0	0	0.0933	0.88
8	100.0	60.0	6.7	0	0.0890	0.92
9	100.0	43.3	3.3	0	0.1024	0.80
10	100.0	76.7	13.3	16.7	0.0715	1.15
11	100.0	96.7	20.0	10.0	0.0609	1.35
12	100.0	26.7	5.3	3.3	0.1136	0.72
13	86.7	46.7	33.3	0	0.0851	0.96
14	100.0	100.0	60.0	16.7	0.0441	1.86
15	96.7	0	3.3	0	0.1398	0.57
16	100.0	100.0	50.0	0	0.0500	1.64
17	100.0	76.7	36.7	6.7	0.0630	1.30
18	100.0	80.0	13.3	0	0.0741	1.11
19	100.0	83.3	6.7	3.3	0.0749	1.09
20	100.0	100.0	16.7	6.7	0.0615	1.33
21	100.0	100.0	40.0	3.3	0.0530	1.55
22	100.0	93.3	33.3	10.0	0.0621	1.32
23	100.0	100.0	10.0	0	0.0660	1.24
24	100.0	96.7	0	0	0.0723	1.13

讨 论

钉螺是日本血吸虫唯一中间宿主,而药物灭螺是阻断日本血吸虫病传播的关键措施之一。以往,国内外主要采用单一的药物进行灭螺,但由于单一用药存在一定的缺陷,如五

氯酚钠对环境污染严重,并有致畸作用。又如烟酰苯胺灭螺,钉螺上爬严重,而氯硝柳胺对鱼的毒性大,成本较高。因此,在使用上受到很大的限制。也曾有学者对复合用药作过尝试,如烟酰苯胺加硫酸铜及硫酸胺制成“浸螺杀”,但其加入硫酸铜只能抑制钉螺上爬,并

不增加烟酰苯胺的杀螺效果,反而增加了其灭螺成本,又带入了硫酸铜本身的毒性;也有学者,对灭螺药的剂型和使用方式进行改进和研究,制成氯硝柳胺的控释剂,但其并不改变药物的性能与作用方式,在大范围使用中仍受到限制。

近年来国内外曾进行了灭螺增效剂的研究,但至今未有能在现场中推广应用的灭螺增效剂,为此,作者对 24 种胍基磷酸酯化合物及其与氯硝柳胺增效复方的杀螺试验,以期找到新的高效低毒杀螺药或能与氯硝柳胺复方增效杀螺的增效剂。结果发现化合物 2、10、11 和 14 浸泡杀螺有较好的效果,化合物

5、6、14 和 16 的复方有较好的增效作用。它们能否作为杀螺药物在现场应用,尚需进一步研究。

参考文献

- 1 Stein Robert G et al. United States Patent 1980,4: 238
- 2 戴建荣,等. 中国血吸虫病防治杂志 1993,5 (1): 26
- 3 王浦海,等. 药学学报 1992,27(7): 510
- 4 王苏皖,等. 药学学报 1992,27(4): 261

1995 年 11 月 25 日收稿 1996 年 5 月 25 日修回

(编辑:杨晓希)

MOLLUSCICIDAL EFFECTS OF OXIMINO PHOSPHATES AND SYNERGISM COMBINED WITH NICLOSAMIDE AGAINST SNAILS

Dai Jianrong¹, Wu Zhongxing¹, Zhang Yanping¹, Wu Fong¹, Gao Zhihui¹

Hong Qingbiao¹, Zhou Xiaonong¹, Cao Qi¹, Wang Puhai², Wang Rui²

1 Jiangsu Institute of Parasitic Diseases (Wuxi 214064)

2 Nanjing Institute of Pharmacology

ABSTRACT

Molluscicidal effects of 24 compounds of oximino phosphates against *Oncomelania hupensis hupensis* were reported. The results showed that the compound 2, 10, 11 and 14 appeared to have molluscicidal effects. The snail mortalities of these compounds were 100.0%, 93.3%, 83.3% and 96.7% and the LD₅₀ was 0.6017mg/L, 0.3693mg/L, 0.7973mg/L and 0.3260mg/L respectively at the concentration of 1mg/L, 25°C, by immersion for 48 hours. Compound 5 and 6 combined with niclosamide in 1:1 showed significant synergism against snails. The synergism rates (RS) were 2.32 and 3.50 respectively.

Key words: Molluscicide, Niclosamide, Synergist, Oximino phosphates

服吡喹酮后过敏性紫癜 1 例

洱源县血防项目办 赵云亮

患者陈小六,男,15岁,家住洱源炼铁新庄鸡鸣寺重疫村,属化疗对象。于1995年4月7日体检,体重40kg,无化疗禁忌症,按吡喹酮每kg体重40mg顿服。4月8日下午,患者双下肢出现对称性、压之不褪色的片状不规则玫瑰色斑块,伴搔痒、发热、呕吐、腹泻,后转送地区医院诊治。经抗过敏、抗感染、支持

治疗,症状减轻后回家。4月11日下午,患者玫瑰色斑块增多,腹痛加剧再次入院,行抗过敏治疗24d后痊愈出院。该例是在口服吡喹酮以后发生的过敏反应,但是否确系吡喹酮所为,值得临床工作者警惕和重视。

1996年4月29日收稿 (编辑:包献清)