

药理参考资料

(二)

中山医学院药理教研组

一九七六年九月

079
2
1

药理参考资料(二)

· 目 录 ·

寄生虫生活史

抗菌素的作用原理及其实际意义

细菌对抗菌素的耐药性问题

抗病毒化学治疗

肿瘤化学治疗的核酸生物化学基础

抗癌化学药物的近况

植物及中草药抗癌药

细胞增殖动力学与联合化学治疗

细胞的超微结构及其功能

药理学的细胞学基础

寄生虫的生活史

寄生现象在生物界中普遍存在着，大多数动植物都可触有各种各样的寄生虫。人类的主要寄生虫可^归分为：

- 一、原虫类：如疟原虫，痢疾变形虫。
- 二、扁虫类：包括吸虫类如日本血吸虫，华枝睾吸虫和绦虫类如猪带绦虫。
- 三、线虫类：如钩虫，蛔虫和丝虫。
- 四、昆虫类：如蚊蝇等，这一类寄生虫大多类属于体表寄生虫，但亦可作为疾病传播媒介。某些虫类的蛆可寄生在人体浅部组织，引起蝇蛆病。

有关寄生虫生活史的知识，可概括为：寄生虫的繁殖方式与过程，生长发育的条件和阶段，侵袭寄主和转换寄主的方式与途径，在寄主体内的活动与寄居部位等等，寄生虫的生活史是比较复杂的和多种多样的，同一类但不同种的寄生虫，其生活史可能有很大的差异。

寄生虫生活史过程具有很多特点，除了整个立代的发育生长过程较复杂外，还表现于繁殖力很强，必须有转换寄主的阶段，这些转换寄主阶段一般均具有较强的抵抗力和侵袭力。

每一种寄生虫在其生活史全过程中对寄主种类有一定的选择性（或适应性）；同样，在寄主体内对某一些组织或脏器也有一定的选择性（或适应性）。

寄生虫侵入人体后必须抵抗寄主的种种防御屏障，经过一定的移行途径，才能到达寄居部位，确立寄生关系。一般而言，只要寄生虫在人体内存活，就大量掠夺寄主的营养，并大量繁殖后一代；通过一定的途径离开原寄主，转移新寄主。这些过程配合虫体的代谢产物、分泌物和机械性活动，给人体种种特异的创伤和伤害，相应地使寄主出现一定的症状与体征，有些寄生虫不但在存活时，甚至在人体内存亡之后，仍给人体留下较长时间的损害。

因此，详细了解寄生虫的生活史，对于确诊，彻底治愈和防止感染寄生虫病来说是很必要的。例如，当疟原虫生活史尚

未明了之前，人类只能想尽一切可能的办法（如采用毫不相关的隔离病人，谨慎饮食，消灭跳蚤臭虫等方法）来进行预防；在治疗方面，未了解人体疟原虫的红细胞外期在肝内的特殊的发育过程，抗复发就成为临床与流行病学上的难题；因为缺乏针对性的药物，曾使医务人员很长时间内束手无策。这些例子充分说明学习有关寄生虫的生活史知识，是做好人体寄生虫病的防与治的重要参考依据，在药理学，药物学的科研与实践中心亦是如此。

疟原虫

疟原虫的种类

疟原虫属于原生动物，虫体只有一个细胞，由细胞膜，细胞浆与细胞核三部分所构成，大小只有几微米，在人体专寄生于细胞内，寄生于人的疟原虫共有四种，即间日疟原虫

(*Plasmodium vivax*)，三日疟原虫(*P. malariae*)，恶性疟原虫(*P. falciparum*)和卵形疟原虫(*P. oval*)，前三种在我国很常见，卵形疟原虫在全国仅发现几例。

此外，还有不少寄生于动物的种类，如鸡、鼠、猴等疟原虫。

疟原虫的生活史

疟原虫的发育分两个阶段，需要两个寄主，一是人，在人体进行无性生殖，为中间寄主，一是蚊，在蚊体进行有性生殖，为终末寄主，现在以间日疟原虫为例，叙述它的生活史和形态如下：

(一) 有性生殖阶段

在人体血液中的疟原虫一部分形成了雌(大)配子母体和雄

并被消化，但雌雄配子母体则不易被消化且继续发育，到蚊胃
(小)配子母体，当按蚊叮咬患者时，各期疟原虫均随血液被吸入蚊胃几分钟后，雄配子母体的核分裂为4~8条，雄配子遇到雌配子时就钻进其体内，两者的核结合在一起(受精作用)成为动合子，并在胃壁上形成卵中，发育至此约需24~48小时，其后核不断分裂，如果气温合适大约10天左右在虫体内就发育成数以千计的子孢子。最后卵中破裂，子孢子散入蚊体腔并逐渐集中到唾液腺内，子孢子长约8微米，宽约1微米，会微微作弯曲运动，形状像新月，两端尖细，中有一核。

(二) 无性生殖阶段

当蚊叮咬健康人时，子孢子即随唾液而浸入人体血液内，疟原虫侵入血液后不到30分钟就在血液中消失，一直至8天后才又出现于外周血液的红细胞内，这是因为疟原虫必须先经过红细胞外的发育(人疟原虫为肝脏)然后回到血循环开始红细胞内的发育，因此疟原虫在人体的发育可分为红细胞外期和红细胞内期。

红细胞外期：

蚊体内的子孢子随唾液进入人体后，在30分钟内即陆续进入肝细胞。每一个子孢子进入一个肝细胞后就进行分裂增殖，形成一个裂殖体(潜隐体)，约经8天时间裂殖体内即可分裂成数以万计的圆或椭圆形的小体，称裂殖子(潜隐子)，最后肝细胞破裂，一部分裂殖子侵入血液并钻进红细胞内，一部分裂殖子被人体的吞噬细胞消灭掉，小部分裂殖子则侵入其他肝细胞，又再进行上述的发育过程，最初在肝内发育的阶段，因当时红细胞内尚未有疟原虫，因此称为红细胞前期，当红细胞内已有疟原虫，遗留在肝内的疟原虫裂殖体继续发育的阶段，则称为红细胞外期，则称为红细胞外期。红细胞外期是疟疾复发的极源。

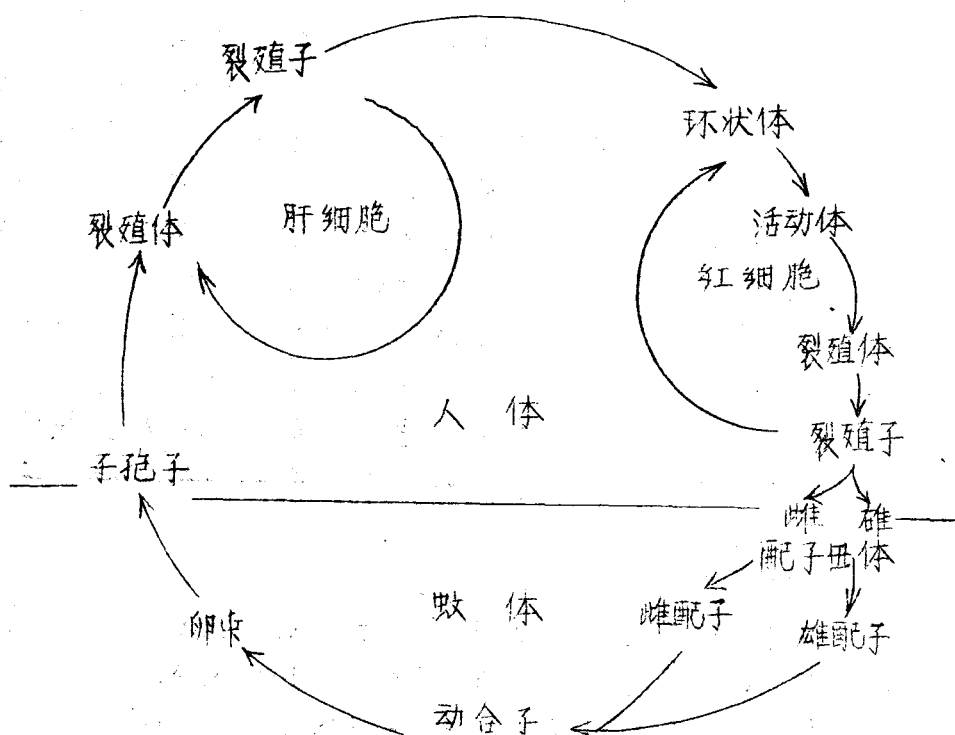
红细胞内期：

由肝细胞出来的裂殖子除部分回到肝细胞内发育或被吞噬细胞消灭外，其余即侵入红细胞内。此时称为环状体(亦称小营养体)，8~10小时后，核略增大；具有一定的活动力。此

时称为活动体(亦称大营养体,阿米巴样体),其后虫体继续增大,活动力增加,伪足向各方伸出,体内有一个或多个空胞,40小时左右活动体发育成熟,核即开始分裂,此时称裂殖体前期,首先核一分二,二分四,最后达12-24个,不久细胞浆也跟着分裂,每一个核就被部分细胞浆包裹起来或为许多椭圆形的裂殖子,裂殖子则两环排列成菊花状,此时称为裂殖体。约到48小时,红细胞破裂,裂殖子散出血浆中,部分被吞噬细胞消灭,其余则侵入别的红细胞并和前一代一样经环状体,活动体而发育成裂殖体。红细胞内期原虫经几次无性生殖之后,一部分裂殖子就循另一形式发育而为配子母体,开始裂殖子侵入红细胞后,虫体逐渐增大,但不进行分裂,活动力也不明显因此看来呈圆或椭圆形。此时称配子母体,配子母体有雌雄之别。

成熟的配子母体如有机会被适合的蚊子吸吮后即在蚊胃中进行有性生殖,否则在人体中经30-60天即趋退变而被吞噬细胞所消灭。

疟原虫的生活史可简单表示如下图。



三日疟原虫的发育过程与间日疟基本相似，但期较长，需72小时，恶性疟原虫的发育周期为36~48小时。恶性疟原虫在肝脏内的红细胞前期发育成熟后，繁殖子即全部侵入红细胞，不再侵犯其他的肝细胞，故恶性疟一般无红细胞外期。卵形疟原虫与间日疟原虫相似，发育周期亦为48小时。

疟原虫发育过程与临床表现的关系

当子孢子进入人体建立红细胞前期至出现症状的过程大约要十多天（间日疟14~18天，三日疟18~21天，恶性疟9~12天）这就是临床上的潜伏期，潜隐子进入血液后，初时因数量较少，尚不足以引起临床发作，但对血液作仔细的检查可能发现疟原虫，此时称为开放期，患者可能有轻微的头痛，疲倦等临床上则称为前驱期，疟原虫经1~3次分裂繁殖达到一定的数量时，患者即突然发生寒战高热，约经4~6小时即出汗而退热，患者转入正常状态直至下一次的发作，间日疟每隔48小时发作一次，三日疟每隔72小时发作一次，恶性疟每隔36~48小时发作一次，每当寒热发作的时候，患者血液中即可查到大量的环状体，说明发作的时间和疟原虫寄生的红细胞破裂殖子进入血液的时间正相吻合，并且两次发作的间隔时间和疟原虫的发育周期的长短亦相一致，故疟原虫的红细胞内期分裂增殖为疟疾发作的原因，患者不经治疗，或经不充分的治疗发作数次至十数次后亦会自行停止，经数周后如患者抵抗力下降则血液内的原虫可以再度繁殖而发生症状，这称为“再燃”，亦称“近期复发”。如患者经充分治疗，红细胞内期原虫已彻底消灭，但经一段时间后肝内的红细胞外期原虫又转入血液内进行分裂增殖则症状再次出现，这称为“复发”，亦称“远期复变”。

最近有人认为疟疾的复发主要是由于血内的原虫改变了它的抗原性使患者机体的免疫力对它失去了作用而引起复发。

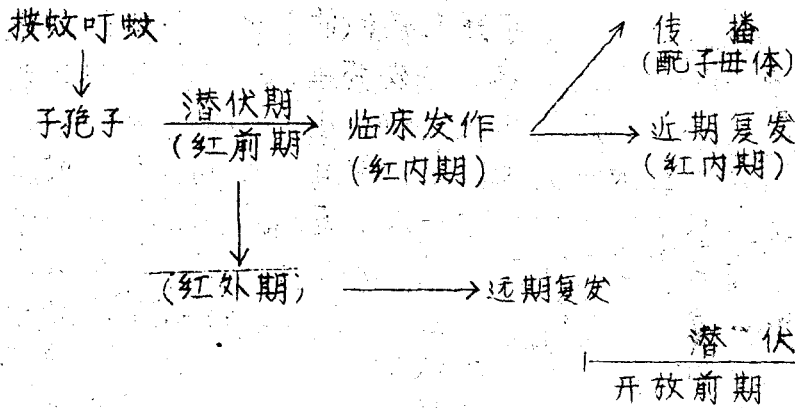
患者如经红细胞外期杀灭剂的治疗，远期复发就有可能避免，但如得不到这种治疗，由于患者反复复发，机体产生了

抵抗力，同时原虫本身也有一定的寿命，一般来说，间日疟经三年，恶性疟经一年，三日疟经三年原虫就会渐趋衰老而死亡，但也有报告说三日疟原虫的寿命可达十多年甚至四、五十年的。

除了由按蚊叮咬输入子孢子可以使人得到感染外，输入患者带有红细胞内期原虫的血液也可使得到感染，但这种患者一经使用红细胞内期杀灭剂就可以治愈而不会复发，这就说明红细胞内期的裂殖子只能侵犯红细胞而不能回到肝脏侵犯肝细胞，但在动物例如鸟类和鼠类的某些疟原虫中的裂殖子则可以侵犯肝细胞而建立红细胞外期。

配子母体对患者本身并无多大影响，但在疟疾传播上则有其重要意义。

以上的关系可归纳如下图



痢疾变形虫生活史

痢疾变形虫，是原生动物，其生活史过程中有三个时期，即大营养体，小营养体和包囊。各期的转化与寄主的机体状态有密切关系。

一、大营养体：体积较大，其活动形式称为阿米巴运动，表现很活跃，捕食红细胞为营养，其分泌物能溶解周围组织，是使寄主出现症状的时期。

二、小营养体：虫体积小，阿米巴运动缓慢，以寄主体内

细菌或肠内食物作为营养物，对寄主没有损害，形成共生状态。

三、色虫：园球形，外有色虫壁，故抵抗力强，内含1、2或4核。色虫以储存的营养生存，对原寄主不致损害，是传播的阶段。

痢疾变形虫的感染阶段是四核色虫。当人食入或饮入含四核色虫的食物，色虫进入消化道，至小肠下段，由于肠液作用及虫体内体的活动，四核虫体脱壳而出，随即分裂为四个或八个小营养体，在结肠肠腔内寄生，以肠内容物和细菌为食，行二分裂繁殖。

当寄主整体状况及肠道状态正常时，肠腔内小营养体经过多次分裂繁殖后，一部分可停止运动，分泌坚韧的壳壁，随粪便排出体外。色虫逐渐成熟，核由一个变为四个。在外界合适的环境中可存活很长时间。一旦被健康人食入或饮入体内，又重复上述的色虫——小营养体——色虫的生活史。

当寄主受到疾病，损伤，受凉等因素影响机体抵抗力下降，或肠道功能紊乱时，肠腔的小营养体借阿米巴运动和分泌溶组织酶而侵入结肠肠壁，虫体变大而转化为大营养体，此时以红细胞为食，给寄主以明显的损害，病人出现痢疾症状，大营养体亦行二分裂繁殖，如离肠壁进入肠腔，可转化为小营养体，再转化为色虫。大营养体在组织中不能形成色虫，当寄主机体状态好转，或经药物作用抵抗力增强时，大营养体离开肠壁而回到肠腔，重复过小营养体生活，此时病人症状消失，呈带虫状态。

蛔虫生活史

蛔虫的生活史中不需要中间寄主。寄生于人的小肠中，以肠腔内的半消化食物作为营养。雌雄成虫交配后产卵，每条雌虫每日平均可产卵20万个，虫卵随粪便排出体外。虫卵在外界发育情况与自然条件有密切的关系。如在合适的气温，潮湿、

荫蔽而含氧氣充足，大约经两周的发育，卵内即可形成幼虫，再经过一个星期，即可成为感染期卵在泥土中一般不会孵化，只有被人吞食后，经胃进入小肠，由于肠腔内温度，消化液和肠道蠕动等综合作用之后，幼虫就从卵壳孵化出来。整个孵化过程大约在虫卵被吞入后几小时内即可完成。幼虫在小肠孵出之后2小时内大部分都钻入肠壁，进入血管或淋巴管内，向肝脏移行。几天之后，由肝顺血流至右心而到肺脏，穿破微血管进入肺泡，幼虫自钻入肠壁后便已开始发育长大，到达肺泡以后发育很快，在肺泡停留几天，然后随排泄物经支气管、气管而至会厌，部分幼虫可能随痰而被排出，有些幼虫被吞入食道，胃而进入小肠，继续发育成成虫。自感染期卵进入人体消化道到成虫在肠腔中产卵，约需60~75天。成虫在体内约存活10~12个月左右，但亦有长达2年者。

钩虫生活史

(美洲钩虫和十二指肠钩虫)

成虫寄生在小肠，以口吮吸着肠壁，摄取血液为营养，美洲钩虫雌虫每日可产卵5000~10,000个，而十二指肠钩虫每日产卵平均9000~30000个。钩虫和蛔虫一样不需中间寄主。成虫在小肠交配产卵，卵随大便排出只含2~4细胞期，偶可含8细胞，在外界适宜的土壤（含有适合的温度，湿度、含氧充分和荫蔽），不及一日卵即成胚孵化。第一期幼虫为桿状幼虫，吞食土壤中有机体作营养，不断长大，生活5~8天后，发育为丝状幼虫。此期幼虫是侵入人体的时期，所以也叫感染期幼虫。人体感染是由于感染期幼虫侵入皮肤所致。此期幼虫偶与皮肤接触，立即附着于皮肤上，随即钻入人体；穿过皮肤之后，首先侵入淋巴管或血管，再进入右心而达肺部，然后离开血管，穿入肺泡，经支气管，会厌而达消化道。一部分幼虫可随痰而吐出。到达十二指肠的幼虫钻入绒毛之间，附着于肠壁，

吸虫以发育至成虫。

如果感染期幼虫偶然被人吞食，则少数经过胃而存活的幼虫，可以直接在肠腔发育成虫。较多的幼虫仍然是侵入血管，依照上述的途径，回到肠腔后才发育成成虫。

有感染期幼虫钻入皮肤后至成虫产卵约需5周。成虫在人体内存存的时间，一般认为可长达5年以上，但在反复感染的病例中，在一年内即有虫体陆续被排出。

丝虫生活史

(班氏丝虫和马末丝虫)

在我国寄生人体中的丝虫，主要的有班氏丝虫和马末丝虫两种，他们的生活史大致相同，都需要经过两个发育阶段，成虫在人体内和幼虫在蚊内发育。

一、人体内的发育：当带有感染期幼虫的蚊吸血时，感染期幼虫侵入人体，并即侵入淋巴管，随淋巴管移行至大淋巴及淋巴结内发育为成虫。两种丝虫的寄生部位不同，马末丝虫多在上、下肢的浅表淋巴系统内，尤在下肢为多；班氏丝虫在四肢、腹腔及精索等深部的淋巴系统内较多，雌雄成虫常互相缠绕在一起，交配后，雌虫子宫内的虫卵即发育成仔虫，仔虫不从卵孵出。随着幼虫体的伸展卵壳延长成仔虫的鞘膜，此仔虫称为微丝蚴，微丝蚴离开雌虫，随淋巴注胸导管入血液循环，白天滞留于肺及其肺口的毛细血管内，夜间始出现于外周血液中，因此，一般在下午8时以后，可在外周血液中找到微丝蚴，9~10时数量已很多，越近午夜越多，越离午夜越少，白昼甚至不能在血中找到微丝蚴，这种现象称为微丝蚴的周期性。

从感染期幼虫侵入人体至血液中出现微丝蚴，大多蚊约需一年。微丝蚴，大多蚊约需一年。微丝蚴在血液循环中可活2~3个月，也可能更长些，成虫寿命约可活3年。

二、蚊体的发育：若果病人外周血液中有相当数量的微丝

蚴，雌蚊吸血时，就有可能吸入微丝蚴，这些微丝蚴在蚊胃中经过脱鞘膜，钻过胃壁，游离至胸肌，在胸肌中发育。先是形成短粗蜡肠形，称为蜡肠期蚴，然后幼虫体延长呈丝形，并且活动力增强，此时的幼虫称为丝状蚴，离开胸肌，游离至蚊喙中。当蚊吸入血时，感染期幼虫自蚊喙逸出，自行钻入人的皮肤，使人得到感染。一般来说，感染期幼虫必须在温度及湿度较高的环境中，才能侵入人体。

日本血吸虫生活史

日本血吸虫整个生活史较简单。成虫寄生于人畜等终末寄主的肠系膜下静脉所属的最小静脉的上端，即接近肠粘膜下层，雌雄虫终生处于合抱状态，交配并产卵于静脉之最上端。虫卵在血管腔内成丛，卵内形成毛蚴。由于毛蚴分泌溶解旦白质物质，腐蚀血管壁并使周围的肠粘膜组织炎性溃烂，加上肠蠕动，肠内压力和血管内因虫卵的阻塞血液压力的增加而致肠组织溃疡，虫卵随溃烂肠组织进入大便，随之而被排出寄体外，含有活毛蚴的虫卵在外界如遇到水，很快就孵出毛蚴。毛蚴在水中游动，遇到水中的钉螺（中间寄主），就主动侵入。在钉螺体内的软组织内形成母胞蚴，后者又形成数量较多的子胞蚴，子胞蚴离开母胞蚴后，渐次向螺肝脏移动，在螺肝脏继续发育，分批形成尾蚴，尾蚴数量更大为增加。尾蚴成丛后，具有活跃的活动力，当钉螺遇到水时，尾蚴即从螺体内逸出，在水中靠尾叉游动，多数尾蚴有浮悬于水表的倾向。当终末寄主进入水中，接触到尾蚴时，尾蚴即可凭借其尾叉的活动推进，并利用其穿刺腺的分泌物溶触皮肤组织，进入真皮肤层的淋巴管或微小血管，经静脉而进入体循环，经心脏、肺脏，然后又由体循环转入肠系膜静脉，移到肝脏，在肝脏经历初步发育，当虫体性器官初步形成时，即离肝脏，逆肠系膜静脉之血流，上

移到肠系膜下静脉的小静脉，此时雌雄虫合抱，性器官进一步发育而成熟，交配产卵。

华枝睾吸虫(肝吸虫)生活史

华枝睾吸虫的成虫寄生在人及哺乳动物的胆管内。虫卵随着胆汁进入消化道，混和在粪便中排出体外。

一、在螺蛳体内的发育：华枝睾吸虫卵在产出时已含有成熟的幼虫（称为毛蚴），但只有被豆螺、沼螺及十螺等几种常在鱼坑和溪流中生活的小螺蛳吞食之后，在这些螺蛳的消化道中才能孵出毛蚴，并在螺体中继续发育。经过胞蚴，雷蚴，尾蚴几个阶段的发育，生长和无性繁殖，最后产生数量很多，具有长尾巴的尾蚴。

二、在鱼体内的发育：尾蚴成熟后自螺体逸出，在水中游动，碰到鱼类，例如草鱼（白鲢），青鱼（黑鲢）、鲢鱼、鳊鱼、土鲮鱼，鲤鱼，鲫鱼等主养食用鱼类，即可侵入并寄生于鱼体的各个部分，尤其是肌肉，在鱼体内形成半壁色囊和保护自己，此时称为童蚴。在自然状况下，一些野生的淡水小鱼类以及淡水虾也可能有童蚴寄生。

三、在人体内的发育：华枝睾吸虫的童蚴必须进入人体（或在哺乳类动物如猫、狗、猪、鼠等）内才能发育为成虫。含有此吸虫的活童蚴的鱼肉被人（或畜）吃入在消化过程中经胃的消化液的双重作用后，虫内幼虫在十二指肠破壳而出。大多童蚴可以逆胆汁而从输胆管进入肝脏，也有一些幼虫穿过肠壁或经血管到达肝脏的胆管，经过一个月的发育成成虫并开始产卵。

可以看出，华枝睾吸虫的生活史全过程必须经历螺蛳，鱼类和哺乳类动物三类动物，缺少一类动物都无法完成本虫的生活史。

