

文章编号: 1000-7423(2009)-05-0383-07

【特约综述】

我国抗蠕虫药物研究的进展及面临的问题

肖树华

【提要】 本文综述新中国成立以来我国抗蠕虫药物, 包括抗线虫、吸虫和绦虫药物的研究进展及其在寄生虫病防治工作中所起的作用, 并就在抗蠕虫药物研究中所面临的问题提出一些看法。

【关键词】 蠕虫; 抗蠕虫药; 抗线虫药; 抗吸虫药; 抗绦虫药

中图分类号: R978.63 文献标识码: A

Progress in Anthelmintic Agent Study since the Founding of the People's Republic of China and Current Challenges

XIAO Shu-hua

(National Institute of Parasitic Diseases, Chinese Center for Diseases Control and Prevention, WHO Collaborating Centre for Malaria, Schistosomiasis and Filariasis, Shanghai 200025, China)

【Abstract】 This paper summarizes the progress in the study on anthelmintics, including nematocide, trematocide and cestocide since the founding of the People's Republic of China and the roles that these agents played in the control of parasitic diseases. Meanwhile, views are given to the challenges faced in the further study on anthelmintics.

【Key words】 Helminth; Anthelmintics; Nematocide; Trematocide; Cestocide

新中国成立 60 年来, 由于政府高度重视, 积极开展防治工作, 我国在防治蠕虫病方面取得了举世瞩目的重大成就。丝虫病曾在我国 16 个省(市、区)流行, 病例数约 3 099 万, 经过大面积采用乙胺嗪(商品名海群生)药盐普服防治丝虫病的技术措施, 使丝虫病得到有效的控制, 并于 2008 年宣布全国消除丝虫病^[1]。在我国长江以南的 12 个省、市和自治区流行的日本血吸虫病, 通过大力防治, 先后有 5 个省(市、区)达到传播阻断标准, 在 448 个血吸虫病流行县(市、区)中, 已有 271 个达到传播阻断标准, 72 个达到传播控制标准, 病例总数约 67 万^[2]。在其他蠕虫病方面, 我国于 1988-1992 年进行第一次全国人体寄生虫分布调查时, 全国寄生虫的总感染率为 62.6%, 其中肠道线虫感染率为 59.0%, 而且以蛔虫、钩虫和鞭虫的感染率较高, 估算全国感染人数分别为 5.31 亿、1.94 亿和 2.12 亿, 共计 6.46 亿(含多重

感染)^[3]。由于大力开展防治工作, 至 2001-2004 年进行第二次全国人体重要寄生虫病现状调查, 蠕虫的总感染率已降至 21.7%, 其中肠道线虫感染率为钩虫 6.1%、蛔虫 12.1%和鞭虫 4.6%, 估算全国感染肠道线虫的人数为 1.29 亿。但在此期间内, 我国华支睾吸虫感染率却明显上升, 特别是广东、广西和吉林的感染率分别较第一次全国调查上升了 182%、164%和 630%, 估算的华支睾吸虫感染人数高达 1 249 万^[4]。故华支睾吸虫感染已成为严重威胁我国人民身体健康的重要食源性寄生虫病。此外, 在我国西北地区流行的人兽共患病——棘球蚴病系由棘球绦虫中绦期所引起, 严重损害人畜健康, 据估算我国目前棘球蚴感染人数约 38 万。由此可见, 我国在蠕虫感染的防治方面虽已取得重大进展, 但防治形势依然严峻。在防治过程中, 除组织领导和各种防治措施外, 药物治疗和药物研发是整个防治工作中一个重要的、不可替代的环节。本文就新中国成立以来我国有关抗蠕虫药物的研究和应用作一简述。

作者单位: 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所, 世界卫生组织疟疾、血吸虫病和丝虫病合作中心, 上海 200025

23(5): 419-426.)

[21] Tang CT, Kang YM, Cui GW, *et al.* Studies on the alveolar *Echinococcus* species in northward Daxingan Mountains, Inner Mongolia, China III. *Echinococcus ruscicensis* sp. Nov.[J]. Chin J Zoonoses, 2007, 23(10): 957-963. (in Chinese)
(唐崇惕, 康育民, 崔贵文, 等. 我国内蒙古大兴安岭北麓泡状肝包虫种类的研究 III. 苏俄棘球绦虫 (*Echinococcus ruscicensis*

sp. nov.)[J]. 中国人兽共患病学报, 2007, 23(10): 957-963.)

[22] Yu SH. Inheritance and development of "traditional" parasitology[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2007, 25(3): 161-162. (in Chinese)
(余森海. "传统"寄生虫学的传承与发展[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2007, 25(3): 161-162.)

(收稿日期: 2009-07-15 编辑: 瞿麟平)

1 抗线虫药物

1.1 抗肠道线虫药物 肠道线虫主要是指土源性线虫, 即蛔虫、钩虫、鞭虫和儿童感染的蛲虫。在 20 世纪 70 年代以前, 我国治疗肠道线虫的药物主要是山道年、苦楝皮、使君子、土荆芥油、己雷琐辛、四氯乙烯、氯仿蓖麻油、一溴二萘酚和灭虫灵等。这些药物的抗虫谱窄、疗效差和有显著的不良反应。虽然哌嗪早已在我国广泛应用, 但主要用于蛔虫感染的治疗。自 60 年代中期至 70 年代中期, 国外先后研制了噻嘧啶(双羟萘酸盐)、左旋咪唑、甲苯达唑和阿苯达唑^[5](后来被 WHO 列为抗肠道线虫的基本药物), 我国分别于 1972、1972、1974 和 1979 年仿制了这些药物, 通过药理和毒理试验后投入生产, 应用于临床治疗, 特别是第一次全国人体寄生虫分布调查后, 许多省(市、区)开展在农村和在中、小学普服驱虫药, 并结合健康教育和粪便管理的综合防治措施, 通过近 10 年的大力防治, 蛔虫、钩虫和鞭虫的感染率与第一次全国人体寄生虫分布调查的结果相比, 分别下降了 71.3%、60.7%和 73.6%, 感染人数减少了 8.08 亿, 表明我国在土源性线虫感染的防治方面取得了重大的成就^[4]。

上述 4 种药物都是广谱驱虫药, 对蛔虫感染均有较好的疗效; 对钩虫感染的疗效以阿苯达唑为较好, 噻嘧啶和甲苯达唑次之, 而左旋咪唑则较差; 对鞭虫感染的疗效以甲苯达唑较好, 阿苯达唑次之, 而噻嘧啶则无效, 但奥克生太(酚噻啶双羟萘酸盐)对鞭虫有较好的疗效, 而对其他肠道线虫的疗效差。阿苯达唑、甲苯达唑和噻嘧啶对蛲虫均有较好的治疗效果, 而前两者对旋毛虫感染亦有效。国内在应用上述 4 种药物的过程中, 根据各种药物驱虫的特点, 又研制了一些新剂型或复方制剂, 以期增效和减轻不良反应, 如甲苯达唑糖片(甲糖片)、复方甲苯达唑片、复方阿苯达唑片(赛斯特)和复方噻嘧啶(噻嘧啶-酚噻啶合剂)。所有这些药物的生产和应用, 在我国防治肠道线虫感染中发挥了重大作用。另一广谱抗蠕虫药物伊维菌素已在我国生产, 对蛔虫和鞭虫均有较好的疗效, 对钩虫则几乎无效, 但国内未用于临床治疗, 主要是作兽药用。

我国在仿制国外的抗肠道线虫药物的同时, 还立足于自主发展新药, 创制了我国第一个拥有自主知识产权的广谱抗肠道线虫新药三苯双脒, 并于 2004 年获得国家食品药品监督管理局颁发的新药证书和生产许可证^[6]。目前该药已由山东新华制药股份有限公司生产。该药对实验动物的巴西日本圆线虫、美洲钩虫、犬钩虫、犬弓蛔虫、鼠蛲虫、旋毛虫、粪

类圆线虫、鸡的节片戴文绦虫、楔形变带绦虫、华支睾吸虫、麝猫后睾吸虫、卡氏棘口吸虫及人的带绦虫等 13 种线虫、绦虫和吸虫有效^[6,7]。根据 II 期和 III 期临床比较观察, 一次顿服三苯双脒 0.4 g 对单纯美洲钩虫感染, 或美洲钩虫与十二指肠钩虫混合感染的治愈率分别为 85.7%和 89.8%, 显著高于顿服阿苯达唑 0.4 g 的 65.5%和 71.1%; 三苯双脒 0.3 g 顿服对蛔虫感染的治愈率为 96.0%, 与顿服阿苯达唑 0.4 g 的 98.1%相仿; 儿童蛲虫感染一次顿服 0.2 g 三苯双脒的治愈率为 81.6%, 若每天服 0.2 g, 连服 2 d, 治愈率为 97.1%, 与甲苯达唑相同剂量疗程的 97.5%相似。三苯双脒对鞭虫的疗效差, 即每天顿服 0.4 g, 连服 3 d 的治愈率仅为 33.3%, 显著低于阿苯达唑相同剂量疗程的 56.1%。受治患者对三苯双脒的耐受性好, 血、尿常规检查, 肝、肾功能和心电图检查均无明显异常, 主要的不良反应为轻微和短暂的头晕、头痛、眼花、恶心、呕吐和腹泻等, 不良反应率为 6.0%(33/533), 明显低于阿苯达唑的 9.3%(34/364)^[6]。在 IV 期开放临床观察中, 1 292 例为感染肠道线虫的成人患者, 顿服三苯双脒 0.4 g 或 0.3 g(单纯感染蛔虫), 对钩虫的治愈率为 86.4%, 对蛔虫的治愈率为 95.0%^[8]。另有儿童患者为 899 例, 顿服三苯双脒 0.2 g, 对钩虫和蛔虫感染的治愈率分别为 82.0%和 90.1%, 而对鞭虫感染的治愈率为 36.8%^[9]。治疗期间成人与儿童患者的不良反应率各为 3.3%和 1.6%。

1.2 抗丝虫药物 治疗丝虫病的有效药物主要是乙胺嗪。我国于 1953 年即开始生产该药, 在丝虫病的防治中发挥了重大的作用。与此同时, 我国科学工作者还研制新药, 合成了呋喃嘧酮, 经动物和临床观察, 证明该药对班氏丝虫病和马来丝虫病均有很好的疗效, 但由于呋喃嘧酮有致畸和致突变作用, 故未作进一步发展。此外, 根据国外用含 0.1%乙胺嗪药盐(即含 0.1%乙胺嗪的食盐)降低小范围疫区微丝蚴率的经验, 开展相关现场研究, 确定了以消灭传染源为主导的防治策略, 在丝虫病流行区推广 0.3%乙胺嗪药盐普服, 有效地控制了丝虫病。并于 2006 年通过了国际消除丝虫病认证委员会的审核, 全部达到了消除丝虫病标准。这标志着我国成为世界上现有丝虫病流行的国家中第一个在全国范围内成功实现消除丝虫病目标的国家。

2 抗吸虫药物

2.1 血吸虫病

2.1.1 锑剂^[10] 至 20 世纪 50 年代, 酒石酸锑钾(PAT)仍然是治疗人体埃及血吸虫病、曼氏血吸虫病和日本

血吸虫病的唯一有效药物。PAT 需静脉注射, 总剂量为 25 mg/kg, 疗程 20 d, 治愈率约为 70%, 但 PAT 有严重突发的、可使受治患者死亡的肝脏毒性反应(阿-斯综合症)和肝脏毒性反应。1956 年后曾试用 PAT 总剂量分别为 16 mg/kg 的 7 日疗法和 12 mg/kg 的 3 日疗法, 但不良反应严重, 疗效差, 故急需发展低毒、高效的新锑剂。我国科研工作者合成了不同类型的锑化合物进行动物筛选试验, 观察到多种锑化合物的疗效与 PAT 相仿, 但进入临床试用的仅有葡萄糖酸锑胺、二巯基丁二酸锑钠 (Sb-58)、TWSb (国外产品, 先为二巯基丁二酸锑钾, 后改为钠盐)、8-羟基喹啉锑和没食子酸锑钠(锑-273), 前三者为肌肉注射锑剂, 后两者为口服锑剂, 它们的毒性一般较低, 而疗效则较高或与 PAT 相仿, 但葡萄糖酸锑胺的锑含量不易控制, Sb-58 和 TWSb 的化学性状不稳定, 以及一些锑化合物仍可出现锑的典型毒性症状, 故未能在临床推广应用。

2.1.2 非锑类化合物^[11,12] 我国研究者先后合成了大量非锑类化合物, 不少化合物显示有较好的抗血吸虫作用, 其中进入临床试用的有呋喃丙胺(F30066)、呋喃双胺(F30385)、呋喃烯唑(S72055)、副品红(pararosaniline)、六氯双酚(血-30)的单锂盐(20252)、6-溴-3-甲酸乙酯香豆素(20636)、硝唑咪衍生物 S72014 和敌百虫等, 但试用后被批准生产和在临床应用的仅有呋喃丙胺, 并被收编入药典。此外, 广谱抗蠕虫药(血防-846)被发现对血吸虫有效, 并于 1965 年推荐临床应用, 估计受治者达数百万人。最先系用血防-846 的 20% 麻油制剂治疗, 虽然治愈率达 80%, 但患者难以接受此种制剂, 故又改用其乳干粉或细粉片剂, 每天剂量为 50 或 80 mg/kg, 疗程各为 7 d 和 10 d, 但治愈率仅 20%~40%, 并出现神经-精神方面的不良反应, 5%~10% 的受治者于治后出现延迟反应, 因而随即停止该药的临床应用。至于国外研制的抗血吸虫新药, 如尼立达唑(硝唑咪)、硝硫氰胺和吡喹酮, 亦于 20 世纪 60~70 年代中、后期仿制, 进入临床试用后, 尼立达唑因有严重的中枢神经系统反应和疗效差而弃用。硝硫氰胺曾在临床上广泛应用, 但不良反应显著, 而被低毒、高效和疗程短的吡喹酮所取代。

呋喃丙胺: 系第一个应用于治疗日本血吸虫病的非锑类化合物。20 世纪 60 年代初, 呋喃丙胺用于临床治疗, 剂量为 2~3 g/d, 疗程为 14~20 d。结果发现该药对急性血吸虫病有很好的退热作用, 退热时间为(6.6±3.5) d。但慢性血吸虫病患者用呋喃丙胺上述剂量治疗后 1~8 个月, 粪检虫卵转阴率为 4.7%~

60%。不良反应主要是胃肠道刺激症状和一些神经-精神方面的反应等。呋喃丙胺在 20 世纪 60 和 70 年代治愈了一批患者, 特别是救治了大批急性血吸虫病患者。呋喃丙胺的治愈率较低, 可能是由于其自肠道吸收后通过肝脏时大部分已被降解失效, 周围血药浓度低, 以致分布在肠系膜下静脉的血吸虫不易受到药物的作用。因此, 通过动物试验, 发展了用对血吸虫有麻痹、肝移作用的敌百虫(纯度为 99.9%), 肛栓或肌注敌百虫合并口服呋喃丙胺治疗的新疗法, 治愈率为 50%~70%, 与 PAT 相仿。此合并疗法曾在 70 年代推广应用长达约 10 年, 治疗了数十万病例^[13]。

硝硫氰胺: 为一新类型广谱抗蠕虫药物, 除血吸虫外, 对钩虫和丝虫亦有效。硝硫氰胺的疗效与药物的粒径密切相关, 临床用的微粒为 3~6 μm。从 20 世纪 70 年代中期至 80 年代初期全国已用硝硫氰胺治疗约 350 万人次, 剂量为 6~7 mg/kg, 3 d 分服, 虫卵转阴率为 70%~80%。但本品具有严重的不良反应, 即 2%~8% 的受治患者出现黄疸并伴有丙氨酸转氨酶(ALT)和碱性磷酸酶增高, 并有神经-精神系统和心血管系统的反应^[13,14], 从而限制了其推广应用。其后我国研究者用硫代氨基甲酸取代硝硫氰胺的异硫氰基团, 合成了硝硫苯酯, 动物实验和临床观察证明有效, 毒性也较低, 但仍有部分病例出现黄疸和 ALT 升高。

吡喹酮^[15]: 系 20 世纪 70 年代初国外研发的一个新类型广谱抗蠕虫药物, 最初用于宠物驱除绦虫, 其后发现该药具有很好的杀灭血吸虫的作用, 是目前惟一用于治疗人体 5 种血吸虫病(即曼氏血吸虫病、埃及血吸虫病、日本血吸虫病、间插血吸虫病和湄公血吸虫病)的药物。我国于 70 年代末合成此药, 由于其不良反应低、疗效高、疗程短和服用方便等优点, 迅速得到推广应用。吡喹酮治疗慢性血吸虫病的剂量最初为 60 mg/kg, 1 天 2 次分服, 或 2 d 分服, 虫卵转阴率达 91.0%~99.2%, 其后又将剂量减至 40 mg/kg 顿服或 1 天 2 次分服, 虫卵转阴率为 70%~80%。吡喹酮尚可用于急性血吸虫病和晚期血吸虫病的治疗。此外, 该药还可用于防洪抢险人群的早期预防和治疗。与以往的抗血吸虫药物相比较, 吡喹酮的不良反应最轻, 所以 98% 以上患者依从性较好, 完成全程服药。鉴于吡喹酮的低毒、高效、适应症广和可用于群体治疗等特点, 我国的血吸虫病防治策略已作了重大调整, 即将以消灭钉螺为主的综合措施, 转变为以反复扩大化疗控制传染源为主, 辅以健康教育、易感地带灭螺的控制血吸虫病防治措施。除临床应用外, 我国研究者对吡喹酮的实验治疗、代谢、杀虫机制、吡

喹酮旋光异构体的疗效和吡喹酮衍生物的合成研究等方面进行广泛和深入的研究,取得了丰硕的成果。

2.1.3 中草药^[12,14] 除合成药物外,我国还开展了中草药抗血吸虫的研究。我国研究者除随机筛选一些中草药外,还根据中国医药典籍指引的线索,选择一些中草药提取不同成分,进行动物筛选试验。在 20 世纪 50 年代末,发现南瓜子仁具有预防小鼠感染血吸虫的作用,其有效成分为一种新的氨基酸,即南瓜子氨酸,对日本血吸虫童虫具有杀灭作用;另一种是萱草根(曾误作藜芦),其抗血吸虫有效成分为萱草根素,亦是毒性成分,同时,萱草根素仅对血吸虫有明显的抑制作用,如虫体萎缩、虫的生殖器官退化和雌虫停止排卵等,但不能杀虫,停药后可恢复正常。此外,从仙鹤草提取的仙鹤草酚,从东北贯众提取的东北贯众素对实验动物感染的血吸虫均有一定的杀灭作用,但疗效差,且毒性较大,均未作进一步的研究。

2.1.4 预防血吸虫病药物^[15-17] 吡喹酮仅对成虫和刚钻入皮肤的早期童虫有效,故其主要用于临床治疗,但治愈的患者在接触疫水,或经过一个传播季节后可重复感染血吸虫,重复感染已成为血吸虫病疫情难以持续降低的主要原因。由于目前尚无可用于预防血吸虫病的疫苗,亟需发展预防血吸虫病的药物。我国研究者于 20 世纪 80 年代初即发现抗疟药青蒿素及其衍生物蒿甲醚和青蒿琥酯对不同发育期的血吸虫童虫有较好的杀灭效果,并在“八五”和“九五”期间,通过实验研究将它们发展成为预防血吸虫病的药物。在不同类型的血吸虫病疫区开展人群随机双盲口服蒿甲醚预防血吸虫感染的观察中,受试者在血吸虫传播季节接触疫水期间,每 2 周口服 1 剂蒿甲醚 6 mg/kg,末次接触疫水后 2 周再服 1 剂。结果,不同人群的保护率为 60%~100%。青蒿琥酯在 16 个试点进行了与上述相仿的预防血吸虫感染的观察,其中 4 个试点的受试者在接触疫水期间每周服 1 剂青蒿琥酯 6 mg/kg 的人群保护率为 100%,另 12 个试点的受试者则每 2 周服 1 剂青蒿琥酯,人群保护率为 40%~90%。接受蒿甲醚或青蒿琥酯的受试者均未发生急性血吸虫病,而服安慰剂组的则发生急性血吸虫病例。受试者口服 2 种药物的耐受好,依从性达 100%。青蒿琥酯和蒿甲醚曾试用于经常接触疫水的水上作业人员、突击下水的抗洪抢险人群和重疫区的高危人群约 15 万人,取得了很好的预防血吸虫病的效果,特别是在 1998 年的防洪抢险中,防止了急性血吸虫病例的发生,为确保洪灾后无血吸虫病大疫作出重大贡献。此外,在国际合作研究中,通过动物实验,证明蒿甲醚和青蒿琥酯亦具有预防曼氏血吸虫和埃及血吸虫感染的效果,

现场人群口服蒿甲醚预防曼氏血吸虫和埃及血吸虫感染亦有一定的效果。

2.1.5 发展抗血吸虫新药 自 20 世纪 70 年代末吡喹酮问世后,国内外对抗血吸虫药物的合成研究急剧下降,使其后近 30 年的抗血吸虫新药的研制停滞不前。我国过去有许多单位从事抗血吸虫药物的合成研究,但 80 年代中、后期,这方面的工作亦已极大地萎缩和停顿。20 世纪末我国科研人员与瑞士和美国合作,发现抗疟新类型化合物三恶烷(trioxolanes)对感染小鼠体内的血吸虫童虫具有很强的杀灭作用,而对成虫的作用差,但该类化合物在仓鼠体内则对曼氏血吸虫和日本血吸虫的童虫和成虫均有较好的疗效^[18]。2007 年,他们与瑞士合作在对一些已知的抗疟药筛选时发现甲氟喹(mefloquine)对曼氏血吸虫和日本血吸虫不同发育期童虫和成虫均有很好的杀虫效果,感染血吸虫成虫的小鼠灌服单剂甲氟喹 200 或 400 mg/kg 的减虫率和减雌虫率为 72.3%~100%,用感染童虫的小鼠观察,结果相仿^[19]。组织病理学观察甲氟喹对血吸虫童虫和成虫均有很强的杀灭作用^[20]。这与吡喹酮仅对成虫有较好的疗效,而对不同发育期童虫无效,或蒿甲醚对童虫的作用优于成虫显然不同,再则同属氨基乙醇类抗疟药的喹啉和卤泛曲林对血吸虫童虫和成虫亦有效,故此类型化合物值得进一步研究。

2.2 其他吸虫病^[11,15] 除血吸虫病外,华支睾吸虫病、并殖吸虫病和姜片虫病等在我国亦有广泛的流行,根据全国人体重要寄生虫病现状调查,吸虫感染率为 0.573%,严重为害人兽健康。早期用于治疗吸虫病的药物主要是吐根、绵马和氯乙烷等,其后又引进和生产了硫双二氯酚(别丁、硫氯酚和硫二氯酚),该药所用的总剂量较大,疗程较长,对并殖吸虫病的疗效较好,而对华支睾吸虫病的疗效差。20 世纪 60 年代后,六氯对二甲苯和呋喃丙胺相继用于华支睾吸虫病的治疗,且前者对并殖吸虫病亦有效。至 70 年代中、后期,吡喹酮问世,它不仅对血吸虫有效,而且,除肝片形吸虫病外,对几乎所有的吸虫感染均有效,并广泛用于华支睾吸虫病和并殖吸虫病的治疗,其适宜的剂量为每次 25 mg/kg,3 次/d,疗程分别为 2 d(华支睾吸虫病)和 3 d(肺吸虫病),而治疗姜片虫的剂量为 5~10 mg/kg 顿服。由于吡喹酮的疗效好、疗程短和不良反应少,已成为治疗其他吸虫病的首选药物。

3 抗绦虫药物

3.1 肠绦虫病^[11,15] 我国的肠绦虫病主要是由带绦虫的牛带绦虫和猪带绦虫寄生在小肠内所致,其他绦虫感染除短膜壳绦虫外均少见。据报道,目前我国有带

绦虫感染者 55 万, 感染率高的省(市、区)均集中在西部和中部。吡喹酮问世前肠绦虫病的治疗主要是槟榔和南瓜子合用, 仙鹤草根芽、灭绦灵(氯硝柳胺)、硫双二氯酚和巴龙霉素等。目前, 吡喹酮已取代所有其他药物用于肠绦虫的治疗。

3.2 囊尾蚴病(囊虫病)^[11,15] 囊尾蚴病分布于成虫寄生的猪带绦虫病流行地区, 我国 30 个省(市、区)有该病流行, 东北和西南地区为高发区, 西北、华北和华中次之。猪囊尾蚴在人体寄生部位几乎遍及全身, 而以皮下、肌肉、脑等最为常见, 引起各种临床症状, 尤以脑和眼部的囊尾蚴病症状最为严重。长期以来无治疗囊尾蚴病的有效药物, 直至吡喹酮和阿苯达唑问世后, 才使囊尾蚴病得到有效的防治。我国研究者在用 2 种药物或 2 种药物联合治疗不同类型的囊尾蚴病过程中, 积累了丰富的临床经验, 取得了很好的效果。

3.3 棘球蚴病 棘球蚴病是全球性的一个重要人兽共患病, 对人和家畜的健康造成严重的损害。在我国, 棘球蚴病有囊型和泡型两种, 即囊型棘球蚴病和泡型棘球蚴病, 主要流行于西部地区的牧区和半农半牧区。目前我国棘球蚴病流行区人群的平均患病率为 1.08% 约有病人 38 万。长期以来, 由于没有有效的治疗药物, 外科手术是治疗囊型棘球蚴病的惟一方法, 但手术疗法不能解决全部问题, 即手术后的高复发率和手术时大量原头节的溢漏所引起的广泛播散, 以及部分病例不适于手术等。至于泡型棘球蚴病的治疗, 因在确诊时已有广泛转移, 或严重破坏寄生部位的组织器官, 绝大多数病例已不适于手术切除, 亟需寻求新的治疗方法。20 世纪 80 年代初期世界卫生组织通过 2 次多中心临床试验, 确证阿苯达唑和甲苯达唑对棘球蚴病的疗效, 开拓了用化疗药物治疗棘球蚴病的新途径。国外根据长期临床观察, 认为阿苯达唑对棘球蚴病的治愈率为 30%~40%^[21]。甲苯达唑为难溶性药物, 口服吸收甚差, 生物利用度低, 故服用剂量亦远较阿苯达唑为高, 经临床比较观察其疗效较阿苯达唑差^[22]。我国自 20 世纪 80 年代中期开展了棘球蚴病的药物治疗研究, 取得了很大的进展。

3.3.1 阿苯达唑 阿苯达唑片剂或胶囊, 国际推荐的剂量为每天 10~15 mg/kg, 国内采用的为每天 20 mg/kg, 2 次分服, 连服 6~12 个月或以上, 治愈率为 20%~30%。

阿苯达唑乳剂^[23-25]: 由于阿苯达唑的疗效与血药浓度密切相关, 而脂餐又可提高阿苯达唑的血药浓度, 故在此基础上发展了含豆油 30%(W/O)的阿苯达唑乳剂新剂型。临床应用结果表明, 肝囊型棘球蚴病

患者或健康志愿者口服阿苯达唑乳剂的相对生物利用度分别为 1.59 和 1.67。肝囊型棘球蚴病患者每天口服阿苯达唑乳剂 10 mg/kg 或 12.5 mg/kg, 连服 3~12 个月, 停药后 2~4 年, 两种剂量的远期治愈率各为 83.9% 和 84.2%, 复发率各为 6.5% 和 10.8%。阿苯达唑乳剂的不良反应较轻。用阿苯达唑乳剂和阿苯达唑片剂作临床治疗肝囊型棘球蚴病的比较观察, 结果前者的治愈率为 74.1%, 显著高于后者的 36.0%。根据报道, 应用阿苯达唑乳剂治疗肝囊型棘球蚴病治愈率均在 80% 以上, 复发率 < 10%; 对泡型棘球蚴病亦有一定的疗效。该剂型已于 2003 年获得中国食品药品监督管理局颁发的新药证书和生产证书, 由陕西汉江制药公司生产。

阿苯达唑脂质体: 脂质体系将药物包封于类脂质双分子层形成的微粒。阿苯达唑脂质体也是近年来发展的一种新剂型。小鼠试验证明, 阿苯达唑脂质体经腹腔注射后, 提高了药物的生物利用度; 大鼠口服阿苯达唑脂质体后, 其血药浓度较阿苯达唑片剂的为高, 相对生物利用度为 162.7%。用以治疗感染细粒棘球蚴和多房棘球蚴的小鼠疗效亦较阿苯达唑粉剂的为高。阿苯达唑脂质体曾作为医院制剂应用于临床治疗棘球蚴病, 剂量为 10 mg/kg, 2 次/d, 连服 3~12 个月, 治愈率为 30.3%~45.7%^[26,27]。

3.3.2 甲苯达唑 由于甲苯达唑临床治疗棘球蚴病的疗效逊于阿苯达唑, 故国内很少将甲苯达唑用作治疗棘球蚴病的药物。但在实验研究中, 无论是体内或体外实验, 甲苯达唑对小鼠细粒棘球蚴感染的疗效优于阿苯达唑, 在等浓度下, 甲苯达唑所引起的生发层的损害则较阿苯达唑和其有效代谢物阿苯达唑亚砷的为重, 提示细粒棘球蚴对甲苯达唑极为敏感^[28], 故临床疗效较差可能与甲苯达唑不易被吸收, 不能达到有效的血药浓度有关。目前, 已研制了几种甲苯达唑新剂型, 相对生物利用度得到明显提高, 但尚未进入临床观察。

3.3.3 吡喹酮 吡喹酮除对绦虫的成虫有效外, 对一些绦虫的中绦期感染, 如猪囊尾蚴病亦有效。但对棘球蚴的中绦期, 即棘球蚴的研究结果表明, 吡喹酮对棘球蚴原头节有很强的杀灭作用, 最低有效浓度为 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 。用较大剂量吡喹酮治疗感染细粒棘球蚴的小鼠, 对蚴囊内的原头节亦有杀灭作用, 但若用囊的充盈饱满、伊红排斥或囊重为指标评价, 则对细粒棘球蚴囊无效或疗效差, 而超微结构观察示细粒棘球蚴的生发层有明显损害。进一步用体外和体内(小鼠)试验, 测定囊壁生发层受损与囊液和囊壁的吡喹酮浓度之间的关系时, 发现细粒棘球蚴的生发细胞对吡喹

酮不甚敏感, 体内给药难以使囊壁达到损害生发层所需的最低浓度 $6 \mu\text{g/g}$ 组织^[29]。吡喹酮曾试用于临床治疗棘球蚴病, 但疗效差。现该药与阿苯达唑伍用, 作为外科手术前的辅助治疗。

4 抗蠕虫药物研究所面临的问题

4.1 要重视发展新的抗蠕虫药物 从全球来看, 寄生虫病被认为是一种被忽视的疾病。我国寄生虫病的防治得到国家的重视, 并大力开展防治各种危害人体健康的寄生虫病, 包括血吸虫病、疟疾、丝虫病、土源性肠道线虫感染和棘球蚴病等, 取得了重大进展。但目前发展新的抗寄生虫病药物的研究, 包括抗蠕虫药物在内, 均处于停顿状态。在防治工作中, 药物治疗是一个重要环节, 从长远来看, 缺少后续药物的支撑可能不利于寄生虫病防治工作的深入开展。因此, 国家有关部门宜根据蠕虫感染的流行态势, 现用药物的使用状况和防治工作对药物的需求等, 制定新药的发展规划, 并由依托单位负责组织实施。

4.2 药物治疗方案要与时俱进 在世界卫生组织的基本药物目录中, 阿苯达唑、甲苯达唑、噻嘧啶和左旋咪唑为用于防治土源性蠕虫感染的药物, 推荐的剂量口服 2 次, 疗程 3 d。但近年来在大规模防治中, 这些药物改为顿服治疗, 无疑会影响疗效。再则在应用一些复方制剂顿服治疗中, 由于复方制剂中的两种药物的含量都有所减少, 亦可明显减低疗效。近年来对已发表的有关文献进行系统的评价和荟萃分析 (meta-analysis) 后指出, 口服单剂阿苯达唑、甲苯达唑和噻嘧啶对蛔虫感染具有很好的疗效, 但对鞭虫的疗效差。对钩虫感染仅口服单剂阿苯达唑有较高的疗效, 治愈率为 72%, 甲苯达唑和噻嘧啶的治愈率分别为 15% 和 31%, 而左旋咪唑对这些线虫的疗效差或不稳定。因此, 很有必要对大规模使用上述药物的现用给药方案的疗效作出评价, 以期改进治疗方案。再则, 在土源性线虫中以钩虫的危害最大, 但在感染人的 2 种钩虫中, 以十二指肠钩虫对现用药物较敏感, 经过这些年的反复驱虫治疗后, 原来美洲钩虫与十二指肠钩虫混合的流行地区, 已难以查见十二指肠钩虫, 美洲钩虫成为优势虫种, 如果持续反复应用这些药物治疗, 只能收到事倍功半的效果, 既费人力和物力, 又延缓达到防治目标的时间。我国创制的三苯双脒对人体的十二指肠钩虫和美洲钩虫都有很好的疗效, 特别是对美洲钩虫, 其疗效显著高于阿苯达唑, 而且三苯双脒的不良反应轻微。因此, 推广应用三苯双脒治疗肠道线虫感染是十分必要的。

4.3 疗效考核的方法和药物的疗效 以粪检作疗效

考核的蠕虫感染, 粪检的质量严重影响粪检结果。近年来无论是粪检血吸虫病还是粪检肠道蠕虫感染, 粪检的样本数和量均比原来的方法有所减少, 故有可能漏检, 从而相对“提高”了药物的疗效。在目前深入开展这些疾病的防治工作中, 有必要重新评定现用的粪检方法, 规范粪检考核疗效的标准, 以期能真实地反映药物疗效。

参 考 文 献

- [1] Sun DJ. Global significance of the elimination of lymphatic filariasis in China [J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2005, 23 (5 Suppl): 329-331. (in Chinese)
(孙德建. 我国消除淋巴丝虫病的全球意义[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2005, 23(5增刊): 329-331.)
- [2] Hao Y, Wu XH, Zheng H, et al. Schistosomiasis situation in the People's Republic of China in 2006[J]. Chin J Schisto Control, 2006, 19(6): 401-404. (in Chinese)
(郝阳, 吴晓华, 郑浩, 等. 2006 年全国血吸虫病疫情通报[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2007, 19(6): 401-404.)
- [3] Yu SH, Xu LQ, Jiang ZX, et al. Report on the first nationwide survey of the distribution of human parasites in China I. Regional distribution of parasite species[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 1994, 12(4): 241-247. (in Chinese)
(余森海, 许隆琪, 蒋则孝, 等. 首次全国人体寄生虫分布调查报告 I. 虫种的地区分布[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1994, 12(4): 241-247.)
- [4] Coordinating Office of the National Survey on the Important Human Parasitic Diseases. A national survey on current status of the important parasitic diseases in human population[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2005, 23(5 Suppl): 332-339. (in Chinese)
(全国人体重要寄生虫病现状调查办公室. 全国人体重要寄生虫病现状调查报告[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2005, 23(5增刊): 332-339.)
- [5] WHO. The use of essential drugs: model list of essential drugs (9th list)[C]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1997.
- [6] Xiao SH, Wu HM, Tanner M, et al. Tribendimidine: a promising, safe and broad-spectrum anthelmintic agent from China [J]. Acta Trop, 2005, 94(1): 1-14.
- [7] Xiao SH. Further clinical observation on tribendimidine against intestinal helminth infection and the new progress in laboratory study[J]. Int J Med Parasit Dis, 2009, 36(4): 193-200. (in Chinese)
(肖树华. 三苯双脒抗肠道蠕虫感染的进一步临床观察和实验研究的新进展[J]. 国际医学寄生虫病杂志, 2009, 36(4): 193-200.)
- [8] Zhang JH, Xiao SH, Wu ZX, et al. Tribendimidine enteric coated tablet in treatment of 1 292 cases with intestinal nematode infection a phase IV clinical trial[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2008, 26(1): 6-9. (in Chinese)
(张剑辉, 肖树华, 吴中兴, 等. 三苯双脒肠溶片治疗 1 292 例肠道线虫感染者 IV 期临床试验[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2008, 26(1): 6-9.)
- [9] Xiao SH, Wu ZX, Zhang JH, et al. Clinical observation on 899 children infected with intestinal nematodes and treated with tribendimidine enteric coated tablets[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2007, 25(5): 372-375. (in Chinese)
(肖树华, 吴中兴, 张剑辉, 等. 三苯双脒肠溶片治疗 899 例儿童肠道线虫感染的临床观察[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2007, 25(5): 372-375.)
- [10] National Schistosomiasis Research Committee. Studies on schistosomiasis japonica in new China[J]. Chin Med J, 1959, 78(5): 461-489.
- [11] Yang ZC. Pharmacology and Therapeutics[M]. Beijing: People's

- Medical Publishing House, 2000; 1721-1734. (in Chinese)
(杨藻宸. 药理学和药物治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000; 1721-1734.)
- [12] Huang LS. Recent advances in the pharmaceutical chemistry of schistosomicidal agents[J]. Acta Pharm Sin, 1979, 14(11): 688-704. (in Chinese)
(黄兰孙. 近年来国内外抗血吸虫病药物化学研究进展[J]. 药理学学报, 1979, 14(11): 688-704.)
- [13] Chen MG. Chemotherapy of schistosomiasis japonica in China[J]. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth, 1985, 16(3): 473-479.
- [14] Mao SB. Schistosome Biology and Schistosomiasis Control[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1990; 573-599. (in Chinese)
(毛守白. 血吸虫生物学与血吸虫病的防治[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1990; 528-599.)
- [15] Huang YX, Xiao SH. Praziquantel, an Anthelmintic Drug Research and Application[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008; 1-12. (in Chinese)
(黄一心, 肖树华. 抗蠕虫药吡喹酮的研究与应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1990; 1-12, 243-246, 324-381.)
- [16] Xiao SH. Study on prevention and cure of artemether against schistosomiasis[J]. Chin J Schisto Control, 2005, 17(4): 310-320. (in Chinese)
(肖树华. 蒿甲醚防治血吸虫病的研究[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2005, 17(4): 310-320.)
- [17] Xiao SH. Development of antischistosomal drugs in China, with particular consideration to praziquantel and the artemisinins[J]. Acta Trop, 2005, 96(2-3): 153-167.
- [18] Xiao SH, Keiser J, Chollet J, et al. In vitro and in vivo activities of synthetic trioxolanes against major human schistosome species[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(4): 1440-1445.
- [19] Keiser J, Chollet J, Xiao SH, et al. Mefloquine—an aminoalcohol with promising antischistosomal properties in mice[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2009, 3(1): e350.
- [20] Zhang CW, Xiao SH, Utzinger J, et al. Histopathological changes in adult *Schistosoma japonicum* harbored in mice treated with a single dose of mefloquine[J]. Parasitol Res, 2009, 104(6): 1407-1416.
- [21] Horton RJ. Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience[J]. Acta Trop, 1997, 64(1-2): 79-93.
- [22] Todorov T, Vutova K, Mechkov G, et al. Chemotherapy of human cystic echinococcosis; comparative efficacy of mebendazole and albendazole[J]. Ann Trop Med Parasitol, 1992, 86(1): 59-66.
- [23] Xiao SH, You JQ, Wang MJ, et al. Augmented bioavailability and cysticidal activity of albendazole reformulated in soybean emulsion in mice infected with *Echinococcus granulosus* or *Echinococcus multilocularis*[J]. Acta Trop, 2002, 82(1): 77-84.
- [24] Wang MJ, Xiao SH, Chai JJ, et al. Albendazole-soybean oil emulsion for the treatment of human cystic echinococcosis; evaluation of bioavailability and bioequivalence[J]. Acta Trop, 2002, 83(2): 177-181.
- [25] Chai JJ, Menghebat, Jiao W, et al. Efficacy of albendazole emulsion in treatment of 212 patients with cystic echinococcosis[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2001, 19(3): 129-134. (in Chinese)
(柴君杰, 孟贺巴特, 焦伟, 等. 阿苯达唑乳剂治疗肝囊型包虫病 212 例临床疗效观察[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2001, 19(3): 129-134.)
- [26] Li HT, Ke S, Shao YM, et al. Clinical observation of efficacy on liposomal albendazole on *Echinococcus* infections in 66 cases[J]. Endem Dis Bull, 2004, 19(1): 16-19. (in Chinese)
(李海涛, 柯山, 邵英梅, 等. 阿苯达唑脂质体治疗 66 例人体包虫病的疗效观察[J]. 地方病通报, 2004, 19(1): 16-19.)
- [27] Ke S, Shao YM, Wen H, et al. Initial clinical trial against human echinococcosis with liposomal albendazole[J]. J Xinjiang Med Univ, 2002, 25(4): 365-368. (in Chinese)
(柯山, 邵英梅, 温浩, 等. 阿苯达唑脂质体治疗包虫病的初期临床观察[J]. 新疆医科大学学报, 2002, 25(4): 365-368.)
- [28] Xiao SH, Yang YQ, You JQ, et al. Effects of benzimidazole compounds on mice infected with secondary cysts of *Echinococcus granulosus*[J]. Chin Med J, 1994, 107(7): 521-532.
- [29] Xiao SH, You JQ, Yang YQ, et al. Histological alterations and drug concentrations in endocysts and cyst fluid of hydatid cyst harboring in mice treated with praziquantel[J]. Acta Pharmacol Sin, 1988, 9(5): 461-464. (in Chinese)
(肖树华, 尤纪清, 杨元清, 等. 吡喹酮治疗小鼠细粒棘球绦囊壁、囊液的药物含量及组织学变化[J]. 中国药理学报, 1988, 9(5): 461-464.)

(收稿日期: 2009-07-02 编辑: 瞿麟平)

文章编号: 1000-7423(2009)-05-0389-01

【消息】

《中华临床医师杂志(电子版)》征稿、征订

《中华临床医师杂志(电子版)》由国家卫生部主管, 中华医学会主办。是中国科技论文统计源期刊, 中国科技核心期刊。月刊, 国内刊号 CN 11-9147/R, 邮发代号为 80-728。以电子版、纸版导读同时面向全国公开出版发行, 被万方数据、中国知网、美国化学文摘等数据库全文收录。

本刊辟有述评、专家笔谈、临床研究、实验研究、综述、短篇论著、临床经验、病例报告、视频讲座、疑难病例讨论等栏目, 欢迎全国医务工作者投稿。本刊审稿高效, 对有国家重大项目、各基金项

目、手术视频录像、专家讲座等优先录用刊登。本刊特别欢迎图片影像资料丰富的优秀稿件, 欢迎广大临床医师积极投稿, 并订阅杂志!

投稿邮箱: 北京市 100035-50 信箱 编辑部 收
邮编 100035

电子邮件: Lcdactor@163.com

电话: 010-62219211

传真: 010-62234701

网址: [Http://www.clinicmed.net](http://www.clinicmed.net)