

文章编号: 1000-7423(2013)-03-0193-05

【论著】

小鼠长期服用阿苯达唑对肝脏的影响

郑琪, 刘丛珊, 姜斌, 徐莉莉, 张皓冰*

【摘要】 目的 观察服用阿苯达唑 1~16 周对小鼠血清中 7 项肝功能指标和肝组织超微结构的影响。方法 180 只昆明雌性小鼠随机均分为给药组和阴性对照组。给药组小鼠灌服阿苯达唑 136.3 mg/(kg·d), 对照组给予等量生理盐水。给药 1、2、4、6、8、10、12、14 和 16 周时, 两组各时段随机取 10 鼠, 眼内眦静脉取血, 分离血清, 检测肝功能指标, 即丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、直接胆红素 (DBL)、间接胆红素 (IBIL)、白蛋白 (ALB) 和球蛋白 (GLB) 等 7 项指标; 10 鼠中 5 鼠取肝组织, 固定染色后透射电镜观察, 进行病理评分, 将两组比较有统计学意义的肝功能指标作为自变量, 病理评分作为因变量进行单因素线性回归分析。结果 在给药各时间段, 给药组的 DBL、IBIL、ALB 和 GLB 水平, 与阴性对照组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。给药 12 周组 ALT (55.2±23.7)、AST (176.4±49.2) 和 ALP (141.1±19.4) 等 3 项指标值均高于其余给药组, 且明显高于阴性对照组 (35.5±8.6、108.2±21.9 和 84.0±24.8) (均 $P<0.05$)。给药 2、8、10、12 和 14 周组, 肝组织病理评分为 11.8±4.8、10.6±4.8、13.6±3.5、29.8±10.7 和 5.6±2.5, 明显高于阴性对照组 (0.8±0.4、1.2±0.8、2.4±2.0、1.2±0.4 和 1.4±1.1) (均 $P<0.05$)。以 ALT、AST 和 ALP 为自变量、病理评分为因变量的 3 组单因素线性回归方程中, AST 所属方程线性回归拟合度最佳, 回归方程为 $Y=-17.616+0.188X$ 。结论 小鼠长期服用棘球蚴病治疗剂量的阿苯达唑可致 ALT、AST、ALP 等 3 项肝酶指标明显升高, 并引起轻度的肝组织病理改变。

【关键词】 棘球蚴病; 阿苯达唑; 不良反应; 肝损伤

中图分类号: R965.3

文献标识码: A

Effect of Long-term Use of Albendazole on Mice Liver

ZHENG Qi, LIU Cong-shan, JIANG Bin, XU Li-li, ZHANG Hao-bing*

(National Institute of Parasitic Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention; Key Laboratory of Parasite and Vector Biology, MOH; WHO Collaborating Centre for Malaria, Schistosomiasis and Filariasis, Shanghai 200025, China)

【Abstract】 Objective To observe the change in serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), direct bilirubin (DBL), indirect bilirubin (IBIL), albumin (ALB) and globulin (GLB), and mouse liver ultrastructure during 1–16 weeks of albendazole treatment. **Methods** 180 female Kunming mice were divided randomly into albendazole treatment group and negative control group. Each mouse of albendazole treatment group was treated with 136.3 mg/(kg·d) albendazole. The mice in control group were given same amount of physiological saline. After 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 and 16 weeks of treatment, 10 mice from each group were randomly selected, serum samples were collected and analyzed for the above seven liver function indices. Pathological changes of liver were observed by transmission electron microscopy. Linear regression analysis was conducted for the relationship between liver function indices (dependent variable) and pathological scores (independent variable). **Results** During 1–16 weeks of albendazole treatment, there was no significant difference in serum levels of DBL, IBIL, ALB and GLB between albendazole treatment group and control group. Compared with other treatment period, after 12 weeks of treatment the serum levels of ALT (55.2±23.7), AST (176.4±49.2) and ALP (141.1±19.4) in albendazole treatment group were higher than that of the control (35.5±8.6, 108.2±21.9, 84.0±24.8) ($P<0.05$). After 2, 8, 10, 12 and 14 weeks of treatment, the pathological score of albendazole treatment group was 11.8±4.8, 10.6±4.8, 13.6±3.5, 29.8±10.7, and 5.6±2.5, respectively, which was higher than that of the control (0.8±0.4, 1.2±0.8, 2.4±2.0, 1.2±0.4, 1.4±1.1) ($P<0.05$). Among the three liver function indices AST, ALT and ALP, AST was the best fit index for linear regression. The

基金项目: 科技部科研院所技术开发研究专项基金 (No. 2011EG150312)

作者单位: 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所, 卫生部寄生虫病原与媒介生物学重点实验室, 世界卫生组织疟疾、血吸虫病和丝虫病合作中心, 上海 200025

* 通讯作者, E-mail: zhanghaobing@hotmail.com

regression formula was $Y = -17.616 + 0.188X$. **Conclusion** Long-term treatment with albendazole at a dosage of 136.3 mg/(kg·d) for mice can cause significant elevation of serum levels of ALT, AST and ALP, and result in mild pathological changes in the liver.

[Key words] Echinococcosis; Albendazole; Adverse effect; Liver damage

Supported by the Special Foundation for Science and Technology Research Institutes from the Ministry of Science and Technology of China (No. 2011EG150312)

* Corresponding author, E-mail: zhanghaobing@hotmail.com

棘球蚴病分布地域广泛, 随世界畜牧业的发展而不断扩散, 已成为全球重要的公共卫生和经济问题^[1]。在中国, 棘球蚴病主要流行省/区为新疆、宁夏、内蒙古、西藏、青海和甘肃^[2]。2004 年全国人体重要寄生虫病调查结果表明, 棘球蚴病流行区人群平均患病率为 1.08%^[3]。2010 年西藏、四川和青海进行的棘球蚴病流行病学调查显示, 接受调查的 10 186 名当地居民中, 患病率为 6.3%^[4]。表明在各流行区棘球蚴病感染率仍然较高, 给防治带来严峻挑战。

临床治疗棘球蚴病的药物通常为甲苯达唑和阿苯达唑, 后者疗效较好^[5]。但药物治疗棘球蚴病的疗程长达 6~12 个月或以上^[6]。疗程内药物不良反应发生率较高, 约为 10%~20%^[7]。其中部分严重不良反应可致急性肝损伤和变态反应性休克等^[8,9]。如何对已产生的不良反应进行正确评级, 并通过合理的临床检测和辅助治疗手段减少重度不良反应的发生率, 是棘球蚴病治疗中的一个难题。本研究拟通过观察小鼠服用阿苯达唑 1~16 周后, 血清中 7 项肝功能指标值和肝组织超微结构的病理变化, 研究上述两种变化的相互关系。为处理棘球蚴病化疗中产生的肝脏相关不良反应提供依据。

材料与方法

1 材料

1.1 实验动物 雌性昆明小鼠 (*Mus musculus*), 体重 22~24 g, 购自上海斯莱克实验动物有限公司。小鼠饲养于中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所动物饲养室, 适应性饲养 1 周后开始灌胃实验。实验期间自由取食饮水, 温度 20~25 °C, 湿度 45%~55%。

1.2 药物制备 阿苯达唑片剂商品名为史克肠虫清, 为中美天津史克制药有限公司产品, 产品批号为 11120203, 每片含阿苯达唑 200 mg。使用变频行星式球磨机将双蒸水与片剂制备成阿苯达唑浓度为 13.63 mg/ml 混悬液。

1.3 主要试剂和仪器 戊二醛、锇酸和环氧树脂购自美国 SPI 公司, 其他试剂均为仪器原厂标配试剂。变频行星式球磨机 (型号 XQM-0.4) 为南京科析实验

仪器研究所产品, 透射电子显微镜 (FM150 型) 为荷兰飞利浦公司产品, 全自动生化分析仪 (AU640 型) 为日本奥林巴斯公司产品。

2 方法

2.1 实验动物给药剂量及分组 治疗棘球蚴病的阿苯达唑片剂每日临床口服剂量为 10 mg/kg, 通过动物等效比值表^[10]转换为小鼠适用剂量 136.3 mg/kg, 灌服容量为 10 ml/kg。

180 只小鼠随机均分为给药组和阴性对照组, 给药组小鼠灌服阿苯达唑混悬液 136.3 mg/(kg·d), 对照组给予等量生理盐水。给药组和阴性对照组分别于给药 1、2、4、6、8、10、12、14 和 16 周, 各随机取 10 鼠剖杀, 眼内眦静脉取血, 作 7 项肝功能测定, 每 10 鼠中 5 鼠取肝, 作肝细胞电镜观察。

2.2 血清学检测 取血后, 制备动物血清, 使用全自动生化分析仪检测 7 项肝功能指标, 即丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、直接胆红素 (DBL)、间接胆红素 (IBIL)、白蛋白 (ALB) 和球蛋白 (GLB)。

2.3 透射电子显微镜观察病理变化 取肝后, 戊二醛固定肝左叶组织 (1 mm×1 mm×1 mm), 置于 4% 戊二醛 4 °C 固定 2 h, 换 4% 戊二醛 4 °C 固定过夜, 0.2 mol/L PBS 洗涤, 1% 锇酸固定 2 h, 0.2 mol/L PBS 漂洗 30 min 后, 梯度丙酮脱水。环氧树脂浸透包埋组织。经乙酸钠和柠檬酸铅复染后透射电镜全视野观察并照相, 并对表 1 中的病理变化进行记录并累加评分, 将肝组织病理变化总评分用于统计学分析。

3 统计学分析

用 SPSS 13.0 统计软件分析数据, 采用秩和检验 (Mann-whitney Test) 分析给药组和对照组的 7 项肝功能指标。将给药组与对照组比较有统计学意义的肝功能指标作为自变量, 病理评分作为因变量进行单因素线性回归分析。根据回归模型假设检验, 偏回归系数假设检验, 复相关系数 R 、校正的决定系数 R^2_{adj} 和剩余标准差 $S_{y,12...p}$ 衡量各个模型的优劣。

表 1 小鼠灌服阿苯达唑后肝脏透射电镜病理变化评分
Table 1 Liver pathological scores in mice treated with albendazole by using transmission electron microscopy

病理变化 Pathological change	病理学评分 Pathological score
脂肪堆积 (1~3) Fat accumulation	1 分: 视野内脂滴占比 10%~15% 2 分: 视野内脂滴占比 16%~25% 3 分: 视野内脂滴占比 >25% Lipid droplets per field of view, account for 10%~15% (1); 16%~25% (2); >25% (3)
糖原堆积 (2~4) Glycogen accumulation	2 分: 视野内糖原颗粒数为 25~50 3 分: 视野内糖原颗粒数为 50~100 4 分: 视野内糖原颗粒数为 >100 Glycogen particle number per field of view: 25~50 (1); 50~100 (3); >100 (4)
血窦充血 (3~6) Hyperemia of sinusoid	3~4 分: 肝血窦内红细胞占比 30~70% 5~6 分: 肝血窦内红细胞占比 >70% Red blood cells in hepatic sinusoid, account for 30%~70% (3-4); >70% (5-6)
线粒体肿胀 (4~12) Mitochondrial swelling	4~8 分: 体积较正常增大 0~100% 9~12 分: 体积较正常增大 >100% 并伴有嵴缺失 More than normal volume: 0~100% (4-8); >100%, and crista mitochondriales disappeared (9-12)
自噬泡增多 (7~15) Increase of autophagic vacuole	7~11 分: 视野内有 2~5 个自噬泡 12~15 分: 视野内有 >5 个自噬泡 Autophagic vacuole number per field of view: 2-5 (7-11); >5 (12-15)
核不规则 (7~15) Anomalistic nucleus	7~11 分: 核折痕 3~5 处 12~15 分: 核折痕 >5 处, 凹陷长度 > 核直径 1/3 Creases number: 3-5 (7-11); >5, crease length > 1/3 nuclear diameter (12-15)
细胞肿胀 (20~30) Cell swelling	20~25 分: 胞内细胞器较正常减少 20%~40% 26~30 分: 胞内细胞器较正常减少 >40% Less than normal number of intracellular organelles: 20%-40% (20-25); >40% (26-30)
肝细胞点状坏死 (30~50) Punctiform necrosis	30~40 分: 全片观察到 2~5 个点状坏死 41~50 分: 全片观察到 >5 个点状坏死 Punctiform necrosis number in entire slide: 2-5 (30-40); >5 (41-50)
肝细胞大片坏死 (60~120) Lamellar necrosis	60~90 分: 视野内坏死肝细胞占比 5%~20% 91~120 分: 视野内坏死肝细胞占比 >20% Necrotic hepatocytes per field of view, account for 5%-20% (60-90); >20% (91-120)

结 果

1 血清学检测情况

血清学检测结果显示, 在各阶段, 给药组直接胆红素、间接胆红素、白蛋白和球蛋白, 与阴性对照组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

给药 1~16 周, 各给药组 ALT、AST 和 ALP 均高于同期对照组。给药 12 周组的上述 3 项肝指标值高于其余给药组。给药 2 周时, 给药组血清 ALT (46.3 ± 18.7)、AST (136.4 ± 24.7) 明显高于同期对照组 (32.5 ± 13.0 、 113.7 ± 17.8) (均 $P<0.05$)。给药 10 周时, 给药组 AST (148.2 ± 39.6)、ALP (114.1 ± 18.0) 明显高于同期对照组 (116.0 ± 12.7 、 87.1 ± 14.5) (均 $P<0.05$)。给药 12 周时, 给药组 ALT (55.2 ± 23.7)、AST (176.4 ± 49.2) 和 ALP (141.1 ± 19.4) 明显高于同期对照组 (35.5 ± 8.6 、 108.2 ± 21.9 和 84.0 ± 24.8) (均 $P<0.05$) (表 2)。

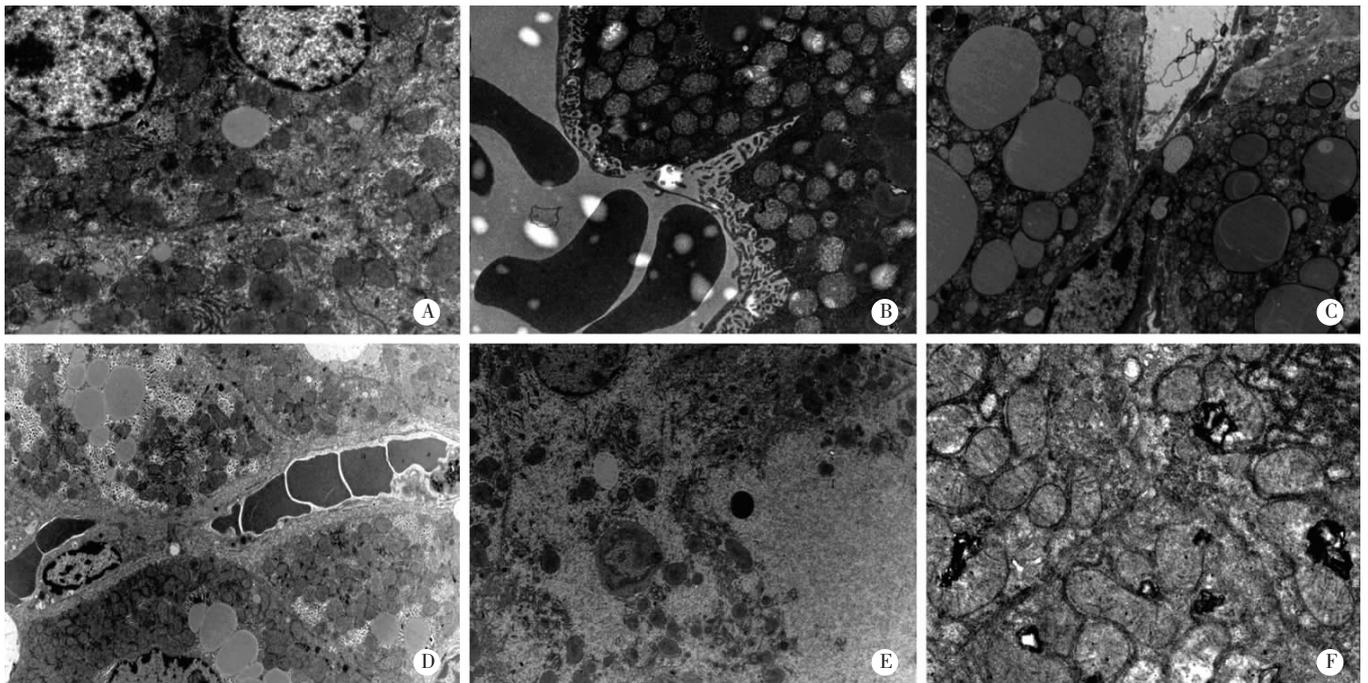
2 透射电镜观察病理变化

观察结果显示, 各时期对照组肝实质组织超微结构基本正常。给药 2 周时, 给药组小鼠出现较明显细胞器的改变, 具体表现为血窦充血、线粒体肿胀。之后 4 周给药组超微结构与对照组比较并无明显改变, 在给药 8、10、12 和 14 周时, 发现糖原堆积、血窦充血和线粒体肿胀等病理变化。与其他时间组相比, 给药 12 周组还存在细胞肿胀伴随细胞器减少等较严

表 2 小鼠服用不同时期阿苯达唑后的肝功能指数 (n=10)
Table 2 Liver function index of mice in different treatment period of albendazole (n=10)

	给药时间/周 Treatment time/week	丙氨酸转氨酶 ALT	天冬氨酸转氨酶 AST	碱性磷酸酶 ALP	直接胆红素 DBIL	间接胆红素 IBIL	白蛋白 ALB	球蛋白 BLB
给药组 Treatment group	1	38.3±7.6	103.2±20.8	87.0±15.1	0.4±0.2	2.4±0.3	29.8±1.0	21.9±1.3
	2	46.3±18.7*	136.4±24.7*	89.8±13.3	0.4±0.2	2.6±0.2	29.7±1.6	21.8±3.0
	4	36.5±19.6	120.6±34.0	86.3±9.5	0.4±0.1	2.7±0.8	31.4±2.1	20.8±1.7
	6	38.3±9.9	122.5±29.9	89.6±17.6	0.4±0.2	2.6±0.6	29.0±1.3	21.3±0.9
	8	38.1±9.1	125.1±17.0	93.5±17.7	0.5±0.2	1.9±0.5	31.8±3.3	21.3±1.8
	10	40.2±11.2	148.2±39.6*	114.1±18.0*	0.5±0.1	2.0±0.6	30.9±3.3	20.7±1.1
	12	55.2±23.7*	176.4±49.2*	141.1±19.4*	0.7±0.3	2.8±0.7	30.3±3.6	19.5±1.9
	14	39.3±9.4	128.2±25.1	101.9±33.2	0.4±0.2	2.3±0.5	30.4±0.8	19.5±1.0
阴性对照组 Control group	16	37.2±8.1	118.9±30.7	85.6±13.3	0.5±0.2	2.6±0.5	30.0±3.0	20.0±1.0
	1	32.6±9.3	99.7±20.6	79.0±13.5	0.4±0.1	2.5±0.4	30.0±1.1	21.9±2.0
	2	32.5±13.0	113.7±17.8	79.9±12.8	0.4±0.1	2.7±0.4	30.2±1.3	20.0±1.3
	4	37.2±21.0	106.4±15.3	83.6±14.0	0.4±0.2	2.4±0.5	30.9±1.7	22.1±1.2
	6	35.0±16.0	120.3±28.5	83.4±13.5	0.4±0.1	2.4±0.5	29.1±1.4	21.5±0.8
	8	38.9±20.7	121.9±18.6	87.0±12.0	0.6±0.2	2.1±0.3	31.3±2.6	20.1±0.9
	10	36.1±7.6	116.0±12.7	87.1±14.5	0.5±0.1	2.2±0.5	32.4±1.5	20.3±1.4
	12	35.5±8.6	108.2±22.0	84.0±24.8	0.5±0.1	2.5±0.6	31.9±2.4	19.4±0.7
14	35.7±7.8	103.7±29.5	82.0±21.4	0.5±0.1	2.6±0.8	29.7±2.6	20.4±1.4	
16	34.6±14.4	113.2±16.9	82.2±16.3	0.5±0.1	2.6±0.6	29.1±1.7	19.8±1.7	

注: * 与同期对照组相比, $P<0.05$ 。 Note: * Compared with control group in the same period, $P<0.05$ 。

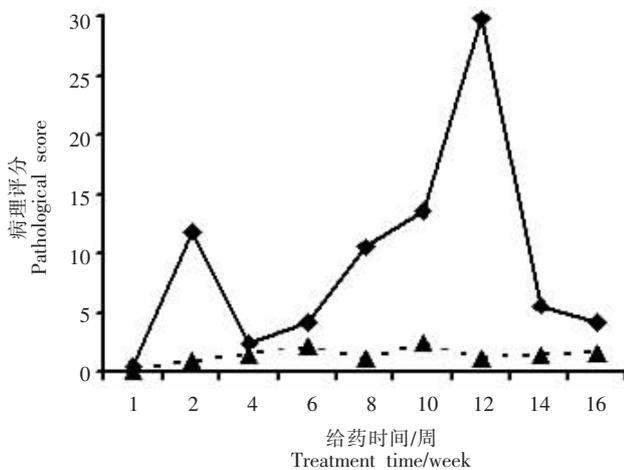


A: 对照组正常肝实质细胞超微结构; B: 给药 2 周组肝细胞, 血窦充血和线粒体肿胀; C: 给药 6 周组肝细胞, 脂滴堆积; D: 给药 8 周组肝细胞, 血窦充血和糖原富集; E: 给药 12 周组肝细胞, 肝细胞肿胀; F: 给药 14 周组肝细胞, 自噬泡增多和线粒体肿胀。
 A: Ultrastructure of hepatocyte in control mouse; B: After 2 weeks of treatment, mitochondrion swelling and hyperemia of sinusoid in the hepatocytes; C: After 6 weeks of treatment, fat accumulation in hepatocytes; D: After 8 weeks of treatment, glycogen accumulation and sinusoid hyperemia in hepatocytes; E: After 12 weeks of treatment, swelling in hepatocytes; F: After 14 weeks of treatment, increase of autophagic vacuole and mitochondrial swelling in hepatocytes.

图 1 小鼠服用不同时期阿苯达唑后的肝细胞病理变化 (×10000)

Fig.1 Pathological changes of mouse hepatocytes in different treatment period of albendazole (×10000)

重的超微结构变化 (图 1)。给药 2、8、10、12 和 14 周组肝组织病理评分为 11.8 ± 4.8 、 10.6 ± 4.8 、 13.6 ± 3.5 、 29.8 ± 10.7 和 5.6 ± 2.5 , 明显高于对照组 (0.8 ± 0.4 、 1.2 ± 0.8 、 2.4 ± 2.0 、 1.2 ± 0.4 和 1.4 ± 1.1) (均 $P < 0.05$) (图 2)。



◆ 给药组 Treatment group ▲ 对照组 Control group

图 2 小鼠服用阿苯达唑不同时间后肝细胞的电镜病理评分
 Fig.2 Pathological scores in mouse hepatocytes by using transmission electron microscopy in different treatment period of albendazole

3 肝生化指标与病理评分的线性回归分析

在 7 项肝生化指标中, 与对照组比较, 差异有统计学意义的 3 项指标分别为丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 和碱性磷酸酶 (ALP)。将该 3 个指标作为自变量, 病理评分作为因变量进行单因素线性回归分析。3 组回归模型和偏回归系数 P 值均小于 0.001, 说明 3 组模型均有统计学意义。根据各参数评价以 AST 指标值与病理评分的拟合线性回归模型为最优, 其参数值为: $R=0.882$ (ALT 组=0.748, ALP 组=0.814), $R^2_{adj}=0.776$ (ALT 组=0.631, ALP 组=0.701), $S_{y,12 \dots p}=3.28$ (ALT 组=4.53, ALP 组=3.80)。

天冬氨酸转氨酶与病理评分的线性回归方程为: $Y=-17.616+0.188X$, 常数项 95% 区间为 (-20.26, -14.97), X 的 95% 偏回归系数区间为 (0.167, 0.219), Y =病理变化总分, X =AST 指标值 (U/L)。

讨 论

本研究耗时较长, 实验动物需接受多次灌胃给药, 因未见长期灌胃对实验动物消化道和肝生化指标影响的报道, 因此在本研究中不同给药时期均设置对照组, 用于评估长期灌胃对实验动物可能造成的不良

反应。对照组的结果显示,长时间生理盐水灌胃(16周)与短时间灌胃(1周)对9项肝生化指标与电镜病理变化的影响较小。说明,本研究方法合理,结果可靠。此外,设置多个对照组可有效降低检测仪器在不同时期检测时造成的系统误差,使实验结果能真实反映实验情况。

有文献支持阿苯达唑可引起服药患者肝脏的病理损伤^[11,12]。但也有研究者提出,肝酶指标的升高是由于药物与寄生虫的相互作用,而非药物与肝细胞的相互作用造成的^[13]。为验证这一观点,本研究选用健康小鼠作为实验对象。实验结果表明,长期服用阿苯达唑可造成小鼠部分肝酶指标上升,并引起相应的肝细胞病理变化。证实肝功能的改变确实为阿苯达唑的不良不良反应之一。阿苯达唑在所有动物体内代谢的途径均会转变为亚砷和砷,然后渗出、分泌至消化道发挥其杀虫作用^[14]。服药期间,阿苯达唑原型或/和中间代谢产物亚砷和砷经肝脏代谢,对肝细胞可产生一定毒性,使其丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶和碱性磷酸酶相比生理盐水对照组有不同程度增高。

本研究的给药组结果显示,在不同给药时期,肝酶指标有2次升高过程。其峰值大约在第2周和第12周,给药组较对照组均值高20.5%~62.9%。结合透射电镜结果显示,肝组织在该时期产生相应的病理变化。这些病理变化程度均为轻度至中度,且为自限性,与临床阿苯达唑不良反应相符^[15]。饶锐等^[16]监测发现57例棘球蚴病患者服用阿苯达唑片剂后,26例出现头痛、头晕、胃部不适、食欲不振、恶心、腹泻、皮肤瘙痒和肝区针刺样疼痛等轻度不良反应。这些患者在未接受特殊处理的情况下,继续服药后其不良反应症状均有所减轻或消失。这与本研究结果基本一致。本研究未发现产生如大片细胞坏死之类的严重损伤,在第2次高峰期后,小鼠的肝细胞病理变化较服药12周后高峰时均有所减轻。但不可忽视不良反应的个体差异性。本研究还发现,同组小鼠的肝功能指标变化最高相差2.5倍,提示不同个体对药物耐受存在一定差异。本研究结果显示,天冬氨酸转氨酶是一个较好的肝功能评价指标,可有效反映服药后肝细胞实际的受损程度。

对于棘球蚴病患者,相关文献报道1116例服药患者中约有43人(3.85%)因肝酶指标上升而被迫停药^[17]。造成肝指标上升的原因较多,如包裹侵袭压迫肝组织造成肝功能下降,包裹破损释放内容物造成邻

近肝脏受损,药物直接对肝细胞作用,宿主受损肝细胞因药物代谢负担从而加重其损伤程度。因此,棘球蚴包裹与宿主间的相互作用是一个非常复杂的过程。对于药物与寄生虫相互作用是否会加深药物对肝损伤的程度,将在后期实验中作进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Barnes TS, Deplazes P, Gottstein B, *et al.* Challenges for diagnosis and control of cystic hydatid disease[J]. *Acta Trop*, 2012, 123(1): 1-7.
- [2] Grosso G, Gruttadauria S, Biondi A, *et al.* Worldwide epidemiology of liver hydatidosis including the Mediterranean area[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(13): 1425-1437.
- [3] 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): 332-340.
- [4] Li T, Chen X, Zhen R, *et al.* Widespread co-endemicity of human cystic and alveolar echinococcosis on the eastern Tibetan Plateau, northwest Sichuan/southeast Qinghai, China [J]. *Acta Trop*, 2010, 113(3): 248-256.
- [5] Vuitton DA. Benzimidazoles for the treatment of cystic and alveolar echinococcosis: what is the consensus [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2009, 17(2): 145-149.
- [6] Nahmias J, Goldsmith R, Soibelman M, *et al.* Three- to 7-year follow-up after albendazole treatment of 68 patients with cystic echinococcosis (hydatid disease)[J]. *Ann Trop Med Parasitol*, 1994, 88(3): 295-304.
- [7] Horton J. Albendazole for the treatment of echinococcosis[J]. *Fund Clin Pharmacol*, 2003, 17(2): 205-212.
- [8] Morris DLS. Hepatic toxicity with albendazole[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1987, 81(2): 343-344.
- [9] Gil-Grande LA, Rodriguez-Caabeiro F, Prieto JG, *et al.* Randomised controlled trial of efficacy of albendazole in intra-abdominal hydatid disease[J]. *Lancet*, 1993, 342 (8882): 1269-1272.
- [10] 徐叔云. 药理实验方法学 [M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1860-1861.
- [11] Horton RJ. Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience [J]. *Acta Trop*, 1997, 64(1-2): 79-93.
- [12] Falagas ME, Bliziotis IA. Albendazole for the treatment of human echinococcosis: a review of comparative clinical trials [J]. *Am J Med Sci*, 2007, 334(3): 171-179.
- [13] Teggi A, Lastilla MC, Grossi G, *et al.* Increase of serum glutamic-oxaloacetic and glutamic-pyruvic transaminases in patients with hydatid cysts treated with mebendazole and albendazole[J]. *Mediterr J Infect Parasit Dis*, 1995, 10(2): 85-90.
- [14] 杨维平. 人体寄生虫病化学药物防治 [M]. 南京: 东南大学出版社, 2004: 309-314.
- [15] 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]. *宁夏医科大学学报*, 2006, 21(3): 134-139.
- [16] 饶锐, 姚茹, 陈信. 102例包虫病服用阿苯达唑副反应监测结果分析[J]. *宁夏医科大学学报*, 2009, 31(5): 674-675.
- [17] Todorov T, Vutova K, Mechkov G, *et al.* Chemotherapy of human cystic echinococcosis: comparative efficacy of mebendazole and albendazole[J]. *An Trop Med Parasitol*, 1992, 86(1): 59-66.

(收稿日期: 2012-12-31 编辑: 杨频)