

文章编号:1000-7423(2004)-05-0312-04

三苯双脒——一种新的广谱抗肠道蠕虫新药

肖树华¹, 吴惠敏¹, 王翀²

中图分类号:R978.63

文献标识码:A

土源性蠕虫病广泛流行于热带和亚热带地区,估计全球有蛔虫感染者逾 12 亿,钩虫和鞭虫感染者各有 7~8 亿^[1],肠道线虫感染是重要的公共卫生问题。开展个体与社区群体治疗是控制肠道线虫病重要措施之一^[2],2001 年世界卫生组织会议的决议促使会员国至少对 75% 居住于高患病率地区的儿童进行定期化疗,这意味着人群接触药物的频率将成数十倍,甚至百倍增长。目前,被世界卫生组织列入治疗土源性蠕虫感染的基本药物有阿苯达唑、甲苯达唑、左旋咪唑和噻嘧啶^[3]。这些药物均具广谱性,并已应用 30 年以上,随着治疗药物的频繁使用,个别地区对甲苯达唑和噻嘧啶产生抗性已有报道^[4,5]。肠道线虫对这些药物一旦普遍产生抗性,我们将面临失去有效药物应对的严峻局面。为此,有学者建议^[6]:① 持续发展新药,② 采用联合用药以延缓肠道线虫对药物产生抗性。

20 世纪 70 年代末,阿米登太(Amidantal)被发展为一广谱抗肠道蠕虫药^[7,8],1980 年进行临床试验,用以治疗钩虫病患者 140 例,其耐受性和疗效以 6 mg/kg 组为佳,对十二指肠钩虫的治愈率达 93.8%~96.6%,对蛔虫的治愈率为 90.9%~93.1%,但对美洲钩虫的疗效差,受治的 7 例无治愈者^[9]。我国学者在阿米登太的化学结构基础上,合成了一系列甲氨基脒类似物,发现其中的三苯双脒具有进一步开发的价值^[10]。

1 化学

三苯双脒(tribendimidine),N,N'-双[4'-(1-二甲氨基乙亚氨基)苯基]-1,4-苯二甲亚胺(图 1),由本所发明。本品为黄色柱状结晶或结晶性粉末,无嗅、无味;极易溶于氯仿,微溶于 N,N-二甲基甲酰胺,极难溶于甲醇、无水乙醇和丙酮,不溶于水。本品在空气中不易潮解。

2 实验治疗肠道线虫感染的效果

2.1 巴西日本圆线虫 感染巴西日本圆线虫的大鼠 1 次灌服三苯双脒的 ED₅₀ 为 4.6 mg/kg;一次肌注的

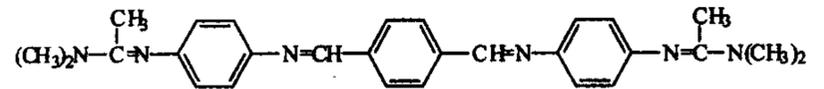


图 1 三苯双脒的化学结构

ED₅₀ 为 30.3 mg/kg。感染大鼠 1 次灌服阿苯达唑的 ED₅₀ 为 51.2 mg/kg,较三苯双脒的 ED₅₀ 约高 10 倍。本品驱净大鼠体内巴西日本圆线虫的最低有效剂量为 1 次灌服 50 mg/kg,而甲苯达唑和噻嘧啶均为 500 mg/(kg·d),连服 3 d。当剂量同为 25 mg/kg 单剂时,三苯双脒与阿米登太的驱虫率分别为 99.3% 和 82.9%^[11]。三苯双脒对大鼠体内的巴西日本圆线虫的驱虫作用迅速,给药后 8 h 即见排虫,24 h 内排出虫体约 99%。

2.2 美洲钩虫 感染美洲钩虫的仓鼠 1 次灌服三苯双脒 100 mg/kg 的驱虫率达 99.7%,而阿苯达唑 150 mg/kg 1 次灌服的驱虫率为 97.4%。感染仓鼠 1 次肌注三苯双脒的 ED₅₀ 为 18.7 mg/kg。驱净感染仓鼠体内美洲钩虫,三苯双脒为 150 mg/kg 顿服,而甲苯达唑和噻嘧啶则为 500 mg/(kg·d),连续 3 d^[11]。

2.3 犬钩虫 感染犬钩虫的犬 1 次口服三苯双脒肠溶片 6 mg/kg 或 12 mg/kg 的治愈率分别为 40.0% 和 90.0%,总驱虫率为 97.4% 和 99.9%;24 h 内的排虫数分别为总虫数的 97.4% 和 98.8%。

2.4 鼠蛲虫 自然感染鼠蛲虫的小鼠 1 次灌服三苯双脒的 ED₅₀ 为 61.3 mg/kg。1 次灌服三苯双脒 200 mg/kg 的驱虫率为 94.5%,显著高于阿苯达唑 200 mg/kg 的驱虫率(88.6%)。

2.5 犬弓蛔虫 粪检犬弓蛔虫虫卵阳性的 2 犬于 1 次灌服三苯双脒 25 mg/kg 后被治愈,治后 24~48 h 内由粪便排出虫数分别为 18 和 23 条;另 6 只自然感染犬弓蛔虫的犬于 1 剂三苯双脒肠溶片 12 mg/kg 后亦被治愈^[11]。

2.6 绦虫(节片戴文绦虫和楔形变带绦虫) 自然混合感染节片戴文绦虫和楔形变带绦虫的依沙蛋鸡分组分别 1 次灌服三苯双脒 10、20 或 30 mg/kg,前者 3 个剂量组的驱虫率依次为 48.0%、85.0% 和 98.7%,后

作者单位:1 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;
2 山东新华制药股份有限公司,淄博 255005

者分别为 38.1%、74.8% 和 90.6%。1 次灌服阿苯达唑 15 mg/kg, 节片戴文绦虫和楔形变带绦虫的驱虫率分别为 50.0% 和 25.0%。

3 抗美洲钩虫的作用

3.1 抑制虫体活动 在含 10% 小牛血清 RPMI 1640 中培养的美洲钩虫雌、雄虫, 与三苯双脒 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 接触 15 min 后, 虫体活动即明显减弱, 呈缓慢摆动, 20 min 后仅见其头或尾部有微弱活动。30 ~ 60 min 后, 大部分虫体已无明显活动, 虫体伸直。美洲钩虫与甲苯达唑或阿苯达唑 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 接触 10 min 则见虫的摆动频率明显增加, 30 min 后活动逐渐减弱, 48 h 后, 大部分虫体停止活动^[12]。

感染美洲钩虫的仓鼠 1 次口服三苯双脒 100 mg/kg 后 3、6、12 和 15 h 分批剖检, 在其小肠取虫置于生理盐水中, 见虫体失去略呈 S 形弯曲的体态, 活动明显减弱, 虫体逐渐伸直。其发生率 3、6、12 和 15 h 分别为 14%、83%、94% 和 98%^[13]。表明三苯双脒对宿主体内的虫体同样具有抑制其活动的作用。

3.2 对虫体损害的观察

3.2.1 对虫体角皮的破坏 感染仓鼠用三苯双脒 100 mg/kg 治疗后 3 ~ 6 h, 光镜示部分钩虫的角皮层混浊、肿胀及横纹模糊不清。治后 12 h, 角皮损害加重, 絮状物形成^[13], 15 h 角皮有浅表脱落。感染仓鼠用三苯双脒 150 mg/kg 治疗后 1 h 的扫描电镜观察, 大部分虫体的角皮肿胀, 严重者角皮横纹融合或破裂; 口囊或雄虫交合伞的角皮亦普遍受损并有宿主白细胞附着。治后 4 h, 角皮损害严重, 有空泡变化、糜烂和剥落。同时, 口囊内的切板和口囊周围的角皮肿胀增厚, 口囊下的角皮横纹融合和脱落, 雄虫交合伞的角皮普遍肿胀。治后 8 ~ 24 h, 虫的口囊周围或雌虫尾部的受损角皮破溃, 雄虫的交合伞角皮有片状糜烂和坏死脱落^[14]。钩虫感染者 1 次口服三苯双脒 400 mg, 次日取粪便中排出的十二指肠钩虫和美洲钩虫作透射电镜观察。结果, 2 种钩虫的体壁受损的超微结构变化相似, 主要是内皮质层及基质层中的微管消失。受损较重者, 体壁横纹消失, 外、内皮质层及基质层融合, 纤维层中的横行胶原蛋白样纤维断裂, 微管消失。此外, 皮下层的结构亦严重受损^[15]。

3.2.2 对虫体消化道的损伤 感染仓鼠用三苯双脒治后 4 ~ 8 h, 钩虫的口囊和切板严重肿胀, 因丧失咬噬能力而脱离咬噬部位, 并随肠蠕动而移行至大肠或从粪便中排出。治后 6 h, 部分虫肠壁上皮细胞的微绒毛不同程度的粘连或脱落。治后 12 h, 虫的肠管上皮细胞胞浆疏松, 微绒毛的基底膜模糊不清或细胞核固缩,

15 h 见上皮细胞坏死^[13]。组织化学观察示分布在虫的肠管上皮细胞, 特别是微绒毛部分与葡萄糖吸收有关的酸性磷酸酶 (ACP) 和 ATP 酶的活力于治后 3 ~ 6 h 明显降低, 治后 12 ~ 15 h 则大部分虫体 ACP 和 ATP 酶的活力消失。在相同剂量下, 未见宿主的小肠有明显损害^[13], 提示三苯双脒具有选择性的杀伤美洲钩虫的作用。

3.2.3 对虫体体肌的损害 治后 6 ~ 12 h, 美洲钩虫的体肌明显肿胀, 肌浆有空泡变化或颗粒样变性, 而肌内的糖原含量明显减少。食道肌层内的糖原含量亦出现类似改变。12 ~ 15 h 后, 虫的体肌内仅查见痕迹量的糖原, 有的则完全消失。给药后 3 ~ 6 h, 分布于肌肉的 ATP 酶活力明显降低, 12 ~ 15 h 后则完全消失^[13]。

3.2.4 对生殖器官的损伤 感染美洲钩虫的仓鼠用三苯双脒 100 mg/kg 治疗后 6 h, 仅在个别雄虫的睾丸内见有精母及精子细胞的结构模糊^[13]。钩虫感染者顿服三苯双脒 400 mg, 次日排出的十二指肠钩虫和美洲钩虫, 雄虫睾丸实质组织中的精原细胞密集, 细胞膜破裂, 细胞界限不清, 胞质内线粒体和内质网已变性、坏死。同时, 细胞核膜也已不完整, 染色质断裂成大小不等的小团块状, 表明精原细胞已受到严重破坏^[15]。感染美洲钩虫的仓鼠经三苯双脒 100 mg 治疗后 3 ~ 6 h, 部分雌虫的卵巢及卵细胞出现不同程度的空泡样变性, 治后 12 ~ 15 h, 可查见变性和坏死的卵细胞, 子宫内不同发育期的卵细胞亦有类似变化, 或坏死、崩解^[13]。感染鼠顿服三苯双脒 400 mg 次日排出的 2 种钩虫, 雌虫的卵巢超微结构受到明显破坏。受损较轻者, 卵巢的基膜、基膜下层及实质组织三部分尚能分辨, 但实质组织中的黑灰 2 种颗粒被破坏, 并有许多空泡形成。受损严重者, 卵原细胞的胞膜和内质网破坏, 线粒体消失, 核内核仁粗大, 染色质凝固, 提示细胞已坏死^[15]。

4 毒性

4.1 急性毒性试验 小鼠 1 次灌服或腹腔注射三苯双脒的急性 LD_{50} 分别为 (950 ± 207) mg/kg 和 (277 ± 27) mg/kg。SD 大鼠 1 次灌服三苯双脒的急性 LD_{50} 为 (2001 ± 79) mg/kg^[16]。

4.2 长期毒性试验 SD 大鼠分组每天口服三苯双脒混悬液 125 ~ 750 mg/kg (为治愈剂量的 5 ~ 30 倍), 连服 14 d。750 mg/kg 组于治疗及 4 d 给药 15 min ~ 2 h 有 14 只鼠 (73.6%) 死亡。500 mg/kg 组有 2 只鼠分别于服药的 3 d 和 7 d 死亡, 其余各剂量组未见有不良反应。给药前、后 24 h、7 d、14 d 及 30 d 血、尿常规和肝、肾功能检查均未见有异常。停药次日剖检, 组织病

理学检查结果表明,肝、胃、小肠和肾脏有轻微损害,停药后 30 d 均恢复正常^[16]。在另一组试验中,大鼠每天口服三苯双脒混悬液 30 ~ 510 mg/kg,连服 14 d。结果,大剂量组(510 mg/kg,相当于治疗剂量的 85 倍)的 39 只大鼠中有 10 只鼠死亡。组织病理学观察,肝窦充血和肝细胞混浊,胃和肠绒毛有轻度充血,并伴有炎细胞浸润。在上述 2 组试验中,均未见包括神经系统在内的其它脏器有变化,提示在毒性剂量下,三苯双脒的靶部位为消化系统。

16 只 Beagle 犬均分 4 组(雌、雄各半),其中 3 组犬每天灌服三苯双脒混悬液 30、60 或 120 mg/kg,连服 14 d,余 1 组为对照。各组犬服药 5 ~ 10 min 后有轻度流涎和呕吐。最大剂量组有 2 犬于每次服药后 20 min 至 4 h 呕吐 1 ~ 2 次。剂量为 30 和 60 mg/kg 组各有 4 及 2 犬于给药期间呕吐 1 ~ 9 次,呕吐后仍正常进食。大剂量组犬于呕吐后可出现阵发性抽搐,继而有全身性持续肌颤和呼吸加深,其中有 1 犬于第 2 次服药后因抽搐伴有呼吸困难而死亡,其余 3 犬均完成疗程。60 mg/kg 组的 4 犬中有 2 犬于治疗期间抽搐 1 ~ 2 次,而 30 mg/kg 组则未见发生。在治疗期间犬的血、尿常规,肝、肾功能和心电图(ECG)均未见明显变化^[16]。在另一批试验中,每组用猎犬 4 ~ 6 只,每天口服三苯双脒肠溶片 12、60 或 120 mg/kg,连服 14 d。在 120 mg/kg 组的 6 犬中有 4 犬于服药后 5 d 和 10 d 出现呕吐,有 2 犬于 7 d 和治毕后 1 d 丙氨酸转氨酶(ALT)和总胆红素明显增加,大便潜血阳性。上述变化于治后 1 月均恢复正常。组织病理学观察表明,三苯双脒毒性作用的靶器官为消化系统;主要的病理变化为肠黏膜充血、肠上皮细胞混浊脱落,以及肝细胞肿胀等。治后 1 月,上述变化均恢复正常。

4.3 致突变及生殖毒试验 应用鼠伤寒沙门氏菌/微粒体酶系统检测、小鼠微核试验、中国仓鼠肺细胞系(CHL)染色体畸变试验检测以及对妊娠大鼠作用的观察,结果未见其诱变性、胚胎毒性及致畸作用^[17]。

5 药物代谢动力学

大鼠一次灌服三苯双脒 45 mg/kg 或 150 mg/kg 后血浆药浓度达峰时间、峰浓度、血浆药浓度-时间下曲线面积和消除半衰期分别为 1.16 h 或 1.78 h; 171.1 ng/ml 或 381 ng/ml; 646 ng·h/ml 或 1 674.2 ng·h/ml 和 1.77 h 或 1.42 h。

大鼠一次灌服三苯双脒 45 mg/kg 后 2 h,脏器组织药物含量的高低顺序为脾、肺、胃、肠、心、肝、肾、肌肉、大脑和脂肪。三苯双脒与蛋白的结合率 > 80%。三苯双脒主要由大鼠的尿中排泄,给药后 48 h,自尿中

排出的三苯双脒相当于其摄入量的 51.5%,给药后 24 及 48 h,仅有摄入量的 0.4% 和 0.048% 的三苯双脒由粪便和胆汁排泄。

健康志愿者一次口服三苯双脒肠溶片 400 mg 或 600 mg 后不同时间的血药浓度均低于最低的检测浓度 1 ng/ml;而从尿中排出的三苯双脒小于摄入量的 0.1%,表明仅有少量的药物自人的肠道吸收。

6 三苯双脒治疗人体肠道线虫感染的临床观察

江苏、广东等省在肠道线虫感染严重的流行区,采用改良加藤法(Kato-Katz 法)粪检,根据虫种、虫卵计数(EPG)等指标分层随机分组,治后用 Kato-Katz 法、钩虫感染者加用饱和盐水漂浮法,2 送 2 检或 2 送 4 检考核疗效;以阿苯达唑为对照,进行随机双盲临床试验。主要结果如下。

6.1 疗效

6.1.1 治疗钩虫感染 单剂三苯双脒 200、300、400 mg 及阿苯达唑 400 mg 共 4 组,治前 EPG 分别为 1 302、1 298、1 441 和 1 210,治后 1 个月虫卵阴转率分别为 52.8% (19/36)、77.8% (28/36)、86.2% (81/94) 和 66.3% (59/89)。三苯双脒 3 个剂量中以 400 mg 组的疗效最高,组间差异显著($P < 0.01$)。剂量同为 400 mg,三苯双脒则较阿苯达唑为高($P < 0.01$)^[18]。

三苯双脒或阿苯达唑剂量均为 400 mg 单剂治疗的虫卵阴转率,江苏省分别为 83.7% (36/43) 和 57.9% (22/38),组间差异有显著性($P < 0.001$)^[19],广东省分别为 92.0% (46/50) 和 74.0% (37/50)^[20],均以三苯双脒组为优。

上述 200、300 及 400 mg 三苯双脒组内单纯美洲钩虫感染者与兼有美洲钩虫感染的混合感染者分别占 83.3%、79.4% 和 85.3%,其治愈率分别达 52.8%、77.7% 和 86.2%^[18]。按感染虫种分别考核疗效,结果显示单纯美洲钩虫感染和兼有美洲钩虫的混合感染者的三苯双脒 400 mg 与阿苯达唑 400 mg 组治愈率分别为 90.9% (50/55) 和 74.0% (37/50),其中单纯美洲钩虫感染者的治愈率三苯双脒与阿苯达唑分别为 91.3% (41/46) 和 74.5% (35/47)。组间差异有显著性($P < 0.05$)^[20],表明治疗钩虫感染的效果以三苯双脒优于阿苯达唑,而且三苯双脒治疗美洲钩虫感染的效果尤为显著。

6.1.2 治疗蛔虫感染 三苯双脒 300 mg 或阿苯达唑 400 mg 顿服,两组治愈率均为 98.0% (49/50)^[20]。在另一临床试验中,三苯双脒 300 mg 或阿苯达唑 400 mg 顿服,两组的治愈率分别为 98.3% (115/117) 和

98.9% (91/92)^[21]。表明顿服三苯双脒 300 mg 与顿服阿苯达唑 400 mg, 驱蛔效果相似。

6.1.3 治疗蛲虫感染 对 5~14 岁感染蛲虫的儿童用三苯双脒或阿苯达唑 200 mg 顿服治疗各 10 例, 治后 2 周采用透明胶纸肛拭法, 连续 2 d 检查未查见虫卵判为虫卵转阴者各为 7 例和 9 例^[20]。另一组临床试验中, 儿童患者用三苯双脒 200 mg 治疗的治愈率为 81.6% (93/114), 相同剂量阿苯达唑治愈率为 95.2% (60/63), 两者差异显著 ($P < 0.01$)^[21]。

6.1.4 治疗鞭虫感染 75 例鞭虫感染者每天服三苯双脒 400 mg, 连续 3 d。另有 41 例患者则用相同剂量、疗程的阿苯达唑治疗。结果, 三苯双脒和阿苯达唑组的治愈率分别为 33.3% (25/75) 和 56.1% (23/41)。两组的虫卵减少率则相仿, 分别为 76.0% 和 78.5%^[21]。

6.1.5 排虫速度 上述三苯双脒各组于服药后 8~12 h 开始排虫, 第 2 天达高峰, 第 3 天虫体排尽。阿苯达唑各组于服药后, 第 2~3 天开始排虫, 72 h 达高峰, 排虫延续至第 5 天。

6.2 不良反应 肠道线虫感染者用三苯双脒单剂 200 mg (儿童), 300 mg (蛔虫), 400 mg (钩虫), 或每天 400 mg 连服 3 d (鞭虫) 治疗, 未见血、尿常规, 肝、肾功能和 ECG 检查异常。仅见少数有轻微和短暂的不良反应, 如头晕 (2.7%, 15/553)、头痛 (0.9%, 5/553), 腹痛 (0.9%, 5/553)、腹泻 (0.5%, 3/553) 和恶心 (0.9%, 5/553)。总不良反应率为 6.0% (33/553), 低于用相同剂量、疗程阿苯达唑组, 其不良反应率为 9.3% (34/364)。

7 结论

经 20 余年的努力, 中国科学家发展了一种新类型和具有广谱抗肠道线虫的药物三苯双脒。实验研究和临床试验结果证明, 三苯双脒的不良反应少, 具有很好的抗蛔虫、十二指肠钩虫和美洲钩虫效果, 对蛲虫亦有较好的疗效。尤其是口服单剂三苯双脒对美洲钩虫感染具有很高的治愈率, 故在钩虫病流行地区, 特别是在以美洲钩虫为优势虫种的地区, 三苯双脒将有广阔的应用前景。动物试验证明, 三苯双脒对绦虫亦有效, 因此在临床实验中亦不可忽视三苯双脒对其它肠道蠕虫

的作用。

参 考 文 献

- [1] de Silva NR, Brooker S, Hotez PJ, et al. Soil-transmitted helminth infections: Updating the global picture [J]. Trends Parasitol, 2003, 19: 547-551.
- [2] Utzinger J, Keiser J. Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: an overview of common drugs for treatment and control [J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2004, 5: 263-285.
- [3] WHO. The use of essential drugs [M]. World Health Organization, Geneva, 1997.
- [4] Reynoldson JA, Behnke JM, Pallant Lj, et al. Failure of pyrantel in the treatment of human hookworm infections (*Ancylostoma duodenale*) in the Kimberley region of north west Australia [J]. Acta Tropica, 1997, 68: 301-312.
- [5] Sacko M, De Clereq D, Behnke JM, et al. Comparison of the efficacy of mebendazole, albendazole and pyrantel in treatment of human hookworm infections in the southern region of Mali, West Africa [J]. Trans Roy Soc Trop Med Hyg, 1999, 93: 195-203.
- [6] Horton J. Human gastrointestinal helminth infections; are they now neglected diseases? [J]. Trends Parasitol, 1993, 19: 527-531.
- [7] Wollweber H, Niemers E, Flucke W, et al. Amidantel, a potent anthelmintic from a new chemical class [J]. Arzneimittelforschung, 1979, 29: 31-32.
- [8] Thomas H. The efficacy of amidantel, a new anthelmintic, on hookworms and ascarids in dogs [J]. Tropenmedizin und Parasitologie, 1979, 30: 404-408.
- [9] Rim HJ, Joo KH, Kim YY. Anthelmintic effect of amidantel (Bayer 8815) against *Ancylostoma duodenale* infection [J]. Korean J Parasitol, 1980, 18: 24-36.
- [10] 姚润华, 陈耀清. 驱肠道寄生虫新药三苯双脒及其类似物的合成 [J]. 中国预防医学科学院寄生虫病研究所年报, 1986: 199-202.
- [11] 任海南, 成宝珠, 庄兆农. 驱钩虫新药三苯双脒的实验治疗研究 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1987, 5: 262-264.
- [12] 任海南, 金群. 三苯双脒体外抗美洲钩虫的作用 [J]. 中国预防医学科学院寄生虫病研究所年报, 1987: 173-177.
- [13] 杨元清, 杨惠中, 任海南, 等. 三苯双脒对美洲钩虫组织学及组织化学的影响 [J]. 中国药理学报, 1988, 9: 264-267.
- [14] 肖树华, 任海南, 戴志强, 等. 三苯双脒对美洲钩虫角皮及感染仓鼠小肠影响的光镜及电镜观察 [J]. 中国药理学报, 1989, 10: 90-92.
- [15] 许世镠, 吴中兴, 金立群. 三苯双脒对钩虫超微结构的影响 [J]. 地方病通报, 2003, 18: 12-13.
- [16] 任海南, 杨元清, 成宝珠, 等. 驱钩虫新药三苯双脒的急性和亚急性毒性观察 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1988, 6: 199-201.
- [17] 邵葆若, 湛崇清, 徐月琴, 等. 驱钩虫新化合物三苯双脒的诱变性和致畸性检测 [J]. 医药工业, 1988, 19: 112-115.
- [18] 曹汉钧, 孙凤华, 钱益新, 等. 国产新药三苯双脒治疗钩虫感染临床观察 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2000, 13: 184-186.
- [19] 吴中兴, 钱益新. 三苯双脒和伊维菌素伍用驱治肠道线虫感染的疗效观察 [J]. 寄生虫病与感染性疾病, 2003, 1: 59-60.
- [20] 方悦怡, 梁文佳, 张启明, 等. 三苯双脒肠溶片治疗肠道线虫感染的效果观察 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2002, 14: 125-127.
- [21] 孙凤华, 吴中兴, 钱益新, 等. 新药三苯双脒治疗蛔虫、鞭虫和蛲虫感染的临床观察 [J]. 地方病通报, 1999, 14: 75-78.

(收稿日期: 2004-07-18 编辑: 伯韦)

欢迎订阅《中国寄生虫学与寄生虫病杂志》

欢迎寄生虫病科研 防治 教学工作 者投稿