

文章编号:1000-7423(2007)-05-0372-04

三苯双脒肠溶片治疗 899 例儿童肠道线虫感染的临床观察

肖树华¹, 吴中兴², 张剑辉³, 王善清⁴, 王世海⁵, 邱东川⁶, 王翀³

【摘要】 目的 评价三苯双脒肠溶片(200 mg)治疗 4~14 岁儿童钩虫和蛔虫感染者的安全性和疗效。方法 在海南、四川和贵州等 3 个临床试验中心进行三苯双脒肠溶片开放临床试验, 受治者用改良加藤法(Kato-Katz)粪检确诊为钩虫、蛔虫感染, 钩虫与蛔虫混合感染或合并鞭虫感染等, 共收治 4~14 岁儿童 899 例, 采用三苯双脒肠溶片 200 mg 单剂口服治疗, 观察不良反应, 并于治疗后 3~4 周用相同方法作粪检评价治疗效果。结果 三苯双脒肠溶片 200 mg 对儿童钩虫感染的治愈率及有效率分别为 82.0%(433/528) 和 99.2%(524/528); 对蛔虫感染的治愈率及有效率分别为 90.1% (576/639) 和 99.7%(637/639), 而鞭虫感染治愈率仅为 36.8%(112/304)。儿童顿服三苯双脒肠溶片 200 mg 的不良反应轻微和短暂, 总的不良反应率为 1.6%(14/899), 主要为头晕、恶心和呕吐等。血、尿常规, 肝、肾功能和心电图检查未见明显影响。结论 三苯双脒肠溶片 200 mg 治疗儿童钩虫和蛔虫感染的疗效显著, 不良反应率低。

【关键词】 三苯双脒; 钩虫; 蛔虫; 鞭虫; 疗效; 安全性

中图分类号:R532.1

文献标识码:A

Clinical Observation on 899 Children Infected with Intestinal Nematodes and Treated with Tribendimidine Enteric Coated Tablets

XIAO Shu-hua¹, WU Zhong-xing², ZHANG Jian-hui³, WANG Shan-qing⁴,
WANG Shi-hai⁵, QIU Dong-chuan⁶, WANG Chong³

(1 *National Institute of Parasitic Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention, WHO Collaborating Centre for Malaria, Schistosomiasis and Filariasis, Shanghai 200025, China*; 2 *Jiangsu Provincial Institute of Parasitic Diseases, Wuxi 214064, China*; 3 *Shandong Xinhua Pharmaceutical Company, Limited, Zibo 255005, China*; 4 *Hainan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Haikou 570203, China*; 5 *Guizhou Provincial Center for Disease Control and Prevention, Guiyang 550001, China*; 6 *Sichuan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Chengdu 610031, China*)

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of tribendimidine in treatment of children with hookworm and *Ascaris lumbricoides* infections. **Methods** An open and multi-center clinical trial was conducted in the provinces of Hainan, Sichuan and Guizhou. 899 children aged 4-14 years were enrolled in the study. Hookworm, *A. lumbricoides* or other helminth infections were diagnosed by improved Kato-Katz method. All the patients were treated orally with tribendimidine enteric coated tablet at a single dose of 200 mg. The efficacy was evaluated by stool examination 3-4 weeks post treatment. **Results** The cure rate and effective rate of the children with hookworm infection were 82.0%(433/528) and 99.2%(524/528), respectively, while in children with *A.lumbricoides* infection, they were 95.0%(576/639) and 99.8% (637/639), respectively. The efficacy of tribendimidine enteric coated tablet given to the children with *Trichuris trichiura* infection at a single dose of 200 mg was 36.8%(112/304). The adverse effect induced by tribendimidine, such as dizziness, nausea and vomiting, was light and transient with an adverse effect rate of 1.6% (14/899). No apparent impact was seen on the blood and urine routine examination, hepatic and renal function as well as ECG examination. **Conclusion** Tribendimidine given at a single dose of 200 mg exhibits lower adverse effect rate and potential efficacy in the treatment of children with hookworm and *A.lumbricoides* infections.

【Key words】 Tribendimidine; Hookworm; *Ascaris lumbricoides*; *Trichuris trichiura*; Efficacy; Safety

三苯双脒是我国研制的氨基苯脒类抗肠道线虫新药^[1-3], 并已获得中国食品药品监督管理局(SFDA)颁发的新药证书和生产执照。在早期的临床双盲试验中曾用三苯双脒肠溶片 200 mg 顿服, 治疗 4~14 岁蛲虫感染的儿童 114 例, 治愈率为 81.6%(93/114)^[1,2], 不良反应轻微, 但未收治钩虫和蛔虫感染的儿童。因此, 在 2006 年 6 月至 2007 年 4 月, 在海南、四川和贵州等 3 个临床试验中心进行第Ⅳ期开放临床试验中, 除成人病例外, 还收治了 899 例钩虫、蛔虫感染, 或美洲钩虫、十二指肠钩虫混合感染, 以及合并鞭虫感染的 4~14 岁儿童, 观察三苯双脒肠溶片对这些肠道线虫感染的疗效, 以期取得儿童用药的经验和评价所用剂量对儿童的安全性。

材料与方法

1 观察对象

在海南、四川和贵州等 3 个第Ⅳ期临床试验中心, 对前来就诊的 4~14 岁儿童采用改良加藤法(Kato-Katz)粪检, 以确诊蛔虫、钩虫或鞭虫感染, 并对感染者作虫卵计数, 计算每克粪虫卵数 (EPG), EPG<400、400~3 000、>3 000 分别作为轻、中、重度感染。部分钩虫感染者尚作粪便虫卵钩蚴培养, 以鉴别钩虫虫种。

2 治疗药物

三苯双脒肠溶片(含三苯双脒 200 mg/片, 批号为 0505249、0505226)由山东新华制药股份有限公司提供。

3 分组及给药方案

根据患儿感染的虫种分为钩虫感染组, 蛔虫感染组, 钩虫、蛔虫混合感染组及该 3 种诊断之一合并其他肠道线虫感染组。所有受试者均顿服三苯双脒肠溶片 200 mg。在试验期间禁止合并应用其他驱肠道线虫药及可能影响临床疗效的药品。

4 疗效判断标准

治疗后 3~4 周采用 Kato-Katz 法和饱和盐水漂浮法连续进行一送三检复查(2 次 Kato-Katz 法阴性者加做 1 次饱和盐水漂浮法)。发现钩虫卵、蛔虫卵时则计算 EPG。根据治疗后粪便虫卵检查的结果, 对钩虫和蛔虫感染者作治愈、有效和无效等 3 级评定(根据临床试验方案), 即①治疗后粪便中未发现虫卵者判为寄生虫学治愈, ②虫卵减少率 $\geq 50\%$ 以上者判为有效, ③虫卵减少率 $< 50\%$ 以下者判为无效。疗效评价的指标为粪便虫卵转阴率(治愈率)和虫卵减少率(有

效率)。关于驱钩虫、蛔虫的疗效都采用此法评价疗效。对其他线虫感染者的疗效则按治疗后粪便虫卵检查为阴性或阳性作治愈或未治愈两级评定。

5 不良反应评价

在三苯双脒治疗期间仔细观察受治患者服药后的情况。服药前及服药后 24 h 对部分受治者作如下检查: ①血常规包括血红蛋白(Hb)、红细胞(RBC)、白细胞及分类(WBC+DC)和血小板(PLT); ②尿常规包括 pH、蛋白质、糖、酮体、胆红素、尿胆原、WBC、RBC; ③血生化检查包括谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、磷酸肌酸激酶(CK)、总胆红素(TBIL)、尿素氮(BUN)或血清肌酐(Cr); ④心电图。若出现不良反应, 则详细记录不良反应发生的情况及其出现与持续时间, 并连续观察至不良反应消失为止。

6 法规和伦理事宜

根据 SFDA 批件 2004S01565、2004S01566 和 2004-S01567 进行试验, 由中山大学附属第三医院伦理委员会批准。在治疗前由研究者向每位患者或其家长介绍研究目的、性质和意义, 并在入组前取得患者的知情同意书。

7 数据处理和统计学分析

数据输入及其处理在上海宏能软件有限公司按照标准化操作规范进行, 采用 SPLUS6.2 软件进行统计分析。对患者疗效和安全性分析分为 3 个群体: 目标治疗人群(ITT 人群), 指所有经过随机分组, 并至少接受过 1 次药物治疗的患者, 主要用于疗效分析。符合方案人群(PPS 人群), 指无严重违反研究方案的目标治疗人群, 用于疗效分析。安全性评估人群(SP 人群), 指至少服用过 1 片三苯双脒肠溶片的人群, 用于安全性分析。

结 果

1 病例入选情况

2006 年 6 月~2007 年 4 月 3 个第Ⅳ期临床试验中心共收治 4~14 岁儿童 899 例, 其中钩虫感染 158 例, 蛔虫感染 255 例, 钩虫和蛔虫混合感染 175 例及钩虫和/或蛔虫合并鞭虫感染 311 例。受治者中男性 478 例, 女性 421 例。入选病例人口学基本情况见表 1。在观察的 899 例中, 15 例用药后失访, 3 例因年龄小于 4 岁而从 PPS 人群中剔除, 但 3 例患者完成治疗。因此 SP 人群为 899 例, ITT 人群为 884 例, PPS 人群为 881 例(表 1)。

表 1 入选病例的人口学基线情况
Table 1 Demographic baseline of selected patients

对象 Object	病例数 No. cases	年龄(中位数,岁) Age(years, median)	性别 Sex		民族 Nationality		体重 Weight ($\bar{x}\pm s$)(kg)
			男性 Male	女性 Female	汉族 Han	其他民族 Other nationality	
目标治疗人群(ITT) Intention to treat target	884	10.18	478 (54.07%)	406 (45.93%)	387 (43.78%)	497 (56.22%)	25.81±7.43
符合方案人群(PPS) Per-protocol analysis	881	10.04	475 (53.92%)	406 (46.08)	384 (43.59%)	497 (56.41%)	25.80±7.34

2 疗效分析

2.1 对钩虫、蛔虫和鞭虫感染的疗效 IIT 人群用三苯双脒肠溶片 200 mg 对钩虫感染的治愈率及有效率分别为 82.0%(433/528)和 99.2%(524/528); 对蛔虫感染的治愈率及有效率分别为 90.1%(576/639) 和 99.7%(637/639), 而对鞭虫感染的治愈率为 36.8%(112/304)(表 2)。

共有 247 例钩虫感染者进行了钩蚴培养鉴定虫种, 结果 247 例均有美洲钩虫感染, 其中单纯美洲钩虫感染占 95.95%(237/247), 兼有十二指肠钩虫感染

为 4.05%(10/247), 未发现单纯十二指肠钩虫感染者。三苯双脒肠溶片 200 mg 对美洲钩虫感染的治愈率为 84.4%, 而混合感染十二指肠钩虫的 10 例粪检虫卵转阴 8 例。

在 528 例儿童钩虫病患者中, 轻、中、重度感染者分别占 75.6%、22.3%和 2.1%, 治愈率分别为 84.5%(337/399)、74.6%(88/118)和 72.7%(8/11)。

在受治的 639 例蛔虫病患者中, 轻、中、重度感染者分别占 41.0%、47.6%和 11.4%, 治愈率分别为 91.6%(240/262)、89.5%(272/304)和 87.7%(64/73)。

表 2 三苯双脒治疗钩虫、蛔虫和鞭虫感染的疗效

Table 2 Effect of tribendimidine on the patients with hookworm, *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* infection

虫种 Parasite	治疗例数 No. cases treated	虫卵转阴率 Egg negative conversion rate (%)	有效率 Effective rate (%)	平均克粪虫卵数* Average EPG ($\bar{x}\pm s$)		虫卵减少率 Egg reduction rate (%)
				治前 Before treatment	治后 After treatment	
				钩虫 Hookworm	528	
蛔虫 <i>Ascaris lumbricoides</i>	639	90.1	99.69	3.80±0.72	0.25±0.80	98.78±6.08
鞭虫 <i>Trichuris trichiura</i>	304	36.8	-	-	-	-

* 自然对数 Natural logarithm

2.2 安全性评估 在 3 个临床试验中心入选的 4~14 岁儿童感染者中, 进入安全性评价 (SP 人群)899 例, 共报告不良反应者 11 例(16 例次), 经分析与三苯双脒肠溶片相关的不良反应共 10 例(14 例次), 不良反应发生率为 1.56%(14/899), 其中头晕为 1.11%(10/899), 恶心、呕吐为 0.45%(4/899)。以上不良反应未经治疗而痊愈。临床试验过程中无严重不良反应报告。在受治的患者中有 272 人进行实验室检查, 查出有临床意义异常的共 2 例, 其中淋巴细胞或中性粒细胞百分比异常各 1 例。其余血、尿常规、血液生化检查和心电图检查均未见异常。所有检查异常者在治后 3 周的随访中全部正常, 经研究者判断, 实验室检查异常与研究药物可能无关。

讨 论

第二次全国人体重要寄生虫病现状调查报告指

出, 通过近 10 年的大力防治, 我国人体寄生虫感染率, 特别是蛔虫、钩虫和鞭虫等土源性线虫感染率已明显下降, 该 3 种虫的感染人数已从第一次全国人体寄生虫分布调查的 5.31 亿、1.94 亿和 2.12 亿降至 8 593 万、3 930 万和 2 909 万^[4,5]。但仍有 10 个省的土源性线虫的感染率高达 21.7%~54.7%, 蛔虫和鞭虫的感染率仍以 14 岁以下的儿童为最高。蛲虫感染率虽有明显下降, 但有些省份则有所上升^[5], 因此仍应加强对儿童肠道线虫感染的防治。

在本组试验中, 受治者于口服三苯双脒肠溶片 200 mg 后出现的不良反应一般轻微和短暂, 不良反应率为 1.56%(14/899), 低于同批用三苯双脒肠溶片 400 mg 成人组的不良反应率 3.3%, 主要的不良反应为头晕, 占不良反应的 71.4%。在受治的儿童中有 272 例进行了实验室检查, 未见三苯双脒对受治儿童的血、尿常规检查、肝、肾功能和心电图有明显影

响,表明儿童用三苯双脒肠溶片 200 mg 口服治疗肠道线虫感染是安全的。

业已报道,在双盲临床试验中,三苯双脒 400 mg 治疗成人钩虫感染,尤其是美洲钩虫感染的疗效优于阿苯达唑 400 mg 组;三苯双脒 300 mg 治疗成人蛔虫感染的疗效与阿苯达唑 400 mg 组相当^[1,2]。本次研究显示,将三苯双脒成人剂量(400 mg)减半,采用 200 mg 治疗儿童美洲钩虫、蛔虫感染的治愈率分别为 82.0% 和 90.1%,虽较同期临床试验的成人组略低,但仍高于报道中阿苯达唑通常采用的等同于成人剂量,即阿苯达唑 400 mg 治疗儿童美洲钩虫感染的治愈率(67.0%)^[6],再次验证了三苯双脒治疗美洲钩虫感染效果较高的特点。另一方面,在所用的剂量下,三苯双脒对钩虫感染的疗效与感染度的轻重相关。由于三苯双脒肠溶片 200 mg 对鞭虫感染的疗效较差,因此若适当增加剂量可望进一步提高疗效。

本研究发现,海南、贵州、四川等 3 个临床试验的现场已鲜有十二指肠钩虫感染者,印证了经过阿苯达唑等抗肠道蠕虫药物反复群体化疗后,在药物疗效差异的“选择”下,原两种钩虫混合流行区的虫谱发生了明显变化,成为接近于单纯美洲钩虫分布的地区。正如 Horton^[6]所指出,阿苯达唑 400 mg 对钩虫感染的总的平均治愈率为 77.7%,其中对十二指肠钩虫感染的治愈率为 91.8%,对美洲钩虫感染的治愈率为 75.0%。这种差异也见于其他抗蠕虫药物。因此,

经过反复群体化疗后,在进一步控制美洲钩虫病的传播中,现用的一些抗肠道线虫药物难以取得理想的效果。本研究与三苯双脒的其他临床试验结果相一致,即三苯双脒对美洲钩虫等肠道线虫感染均有较好的效果,有望在进一步控制肠道线虫传播中发挥重要作用。

参 考 文 献

- [1] Xiao SH, Wu HM, Wang C. Tribendimidine—a new broad-spectrum drug against intestinal helminthes [J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2004, 22: 312-315. (in Chinese)
(肖树华, 吴惠敏, 王翀. 三苯双脒——一种新的广谱抗肠道蠕虫新药[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2004, 22: 312-315)
 - [2] Xiao SH, Wu HM, Tanner M, et al. Tribendimidine: a promising, safe and broad-spectrum anthelmintic agent from China[J]. Acta Trop, 2005, 94: 1-14.
 - [3] Utzinger J, Keiser J. Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: common drugs for treatment and control[J]. Expert Opin, 2004, 5: 263-285.
 - [4] 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: 241-247. (in Chinese)
(余森海, 许隆琪, 蒋则孝, 等. 首次全国人体寄生虫病分布调查报告 1. 虫种的地区分布[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1994, 12: 241-247)
 - [5] Xu LQ, Chen YD, Sun FH, et al. A national survey on current status of the important parasitic diseases in human population[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2005, 23: 332-340. (in Chinese)
(许隆琪, 陈颖丹, 孙凤华, 等. 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: 332-340)
 - [6] Horton J. Albendazole: a review of anthelmintic efficacy and safety in humans[J]. Parasitology, 2000, 121(Suppl): S113-132.
(收稿日期: 2007-07-22 编辑: 盛慧锋)
- (上接第 371 页)
- People's Republic of China in 2004[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2006, 24: 1-3. (in Chinese)
(周水森, 汤林华, 盛慧锋, 等. 2004 年全国疟疾形势 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2006, 24: 1-3.)
 - [8] Lu BL. Fauna Sinica, Insecta Vol. 9, Diptera: Culicidae II [M]. Beijing: Science Press, 1997. 77-80. (in Chinese)
(陆宝麟. 中国动物志, 昆虫纲, 第九卷, 双翅目, 蚊科(下卷) [M], 北京: 科学出版社, 1997. 77-80.)
 - [9] Collins FH, Mendez MA, Rasmussen MO, et al. A ribosomal RNA gene probe differentiates member species of the *Anopheles gambiae* complex[J]. Am J Trop Med Hyg, 1987, 37: 37-41.
 - [10] Xu XC, Xu JN, Qu FY. A diagnostic polymerase chain reaction assay for species A and D of the *Anopheles dirus* (Diptera: Culicidae) species complex based on ribosomal DNA second internal transcribed spacer sequence[J]. J Am Mosq Control Assoc, 1998, 14: 385-389.
 - [11] Walton C, Handley JM, Tun-Lin W, et al. Population structure and population history of *Anopheles dirus* mosquitoes in Southeast Asia[J]. Mol Biol Evol, 2000, 17: 962-974.
 - [12] Slatkin M. A measure of population subdivision based on microsatellite allele frequencies [J]. Genetics, 1995, 139: 457-462.
 - [13] Sallum MAM, Schultz TR, Foster PG, et al. Phylogeny of *Anopheles* (Diptera: Culicidae) based on nuclear ribosomal and mitochondrial DNA sequences[J]. Syst Entomol, 2002, 27: 361-382.
 - [14] Powell JR, Caccone A, Amato GD, et al. Rates of nucleotide substitution in *Drosophila* mitochondrial DNA and nuclear DNA are similar[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1986, 83: 9090-9093.
 - [15] Xu JN, Qu FY. Ribosomal DNA difference between species A and D of the *Anopheles dirus* complex of mosquitoes from China [J]. Med Vet Entomol, 1997, 11: 134-138.
 - [16] Walton C, Handley JM, Kuvangkadilok C, et al. Identification of five species of the *Anopheles dirus* from Thailand using allele-specific polymerase chain reaction[J]. Med Vet Entomol, 1999, 13: 24-32.
 - [17] Xu SB, Qu FY. Studies on chromosomes of thirteen species of anopheline mosquitoes in China[J]. J Med Coll PLA, 1991, 6: 286-291.
 - [18] Chen B, Harbach RE, Butlin RK. Genetic variation and population structure of the mosquito *Anopheles jeyporiensis* in southern China[J]. Mol Ecol, 2004, 13: 3051-3056.
(收稿日期: 2007-01-24 编辑: 高石)