

文章编号: 1000-7423(2008)-05-0321-06

【论著】

# 三苯双脒、青蒿琥酯、蒿甲醚和吡喹酮单剂、多剂或联合用药治疗大鼠华支睾吸虫感染的实验研究

肖树华<sup>1\*</sup>, 薛剑<sup>1</sup>, Marcel TANNER<sup>2</sup>, 张永年<sup>1</sup>, Jennifer KEISER<sup>3</sup>,  
Jürg UTZINGER<sup>2</sup>, 强慧琴<sup>1</sup>, 刘晓云<sup>4</sup>

**【摘要】** 目的 观察三苯双脒、青蒿琥酯、蒿甲醚、或吡喹酮单剂、多剂给药, 及其伍用治疗感染华支睾吸虫大鼠的疗效。方法 147 只 SD 大鼠各感染 50 个华支睾吸虫囊蚴, 于感染后 42~44 d 分组治疗。各药物采用灌胃给药。① 60 只感染大鼠随机分为 11 组(每组 4~5 只), 分别为三苯双脒 150 mg/kg(顿服)、75 mg/(kg·d)×2 d、50 mg/(kg·d)×3 d 和 25 mg/kg(tid)×2 d 组; 吡喹酮 150 mg/kg(顿服)、75 mg/(kg·d)×2 d 和 25 mg/kg(tid)×2 d; 青蒿琥酯或蒿甲醚 75 mg/kg(顿服)和 37.5 mg/(kg·d)×2 d 组。②另 87 只感染大鼠随机分为 15 组(每组 4~6 只), 用青蒿琥酯或蒿甲醚(30 mg/kg)分别与吡喹酮(150 mg/kg)、三苯双脒(50 mg/kg 和 75 mg/kg)伍用组; 三苯双脒(50 mg/kg)与吡喹酮(150 mg/kg)伍用组; 三苯双脒(75 mg/kg)与吡喹酮(187.5 mg/kg)伍用组, 及各药的单用组。并设同批感染未治疗对照组。受治鼠于治疗后 2 周剖杀, 收集胆管和肝组织内的残留华支睾吸虫, 计算各组的平均虫数和减虫率, 用非参数统计方法(Mann-Whitney 秩和检验)对相应组间的平均虫数进行分析。结果 感染华支睾吸虫的大鼠口服单剂三苯双脒或吡喹酮(150 mg/kg)的减虫率分别为 57.2% 和 63.8%。三苯双脒各小剂量多次给药组的减虫率稍高, 达 77.1%~79.4%, 而吡喹酮小剂量多次给药组的减虫率则为 50.6%~54.2%。但两种药物各组间的平均虫数的差异无统计学意义。青蒿琥酯和蒿甲醚各单剂给药组与小剂量多次给药组的减虫率均较高, 分别为 90.4%~98.5% 和 100%。三苯双脒小剂量(50 或 75 mg/kg)与吡喹酮(150 mg/kg 或 187.5 mg/kg)伍用治疗, 减虫率为 74.9%~100%, 高于其各单药组的减虫率(26.9%~79.6%)。青蒿琥酯或蒿甲醚小剂量(30 mg/kg)与吡喹酮(150 mg/kg)或三苯双脒(50 或 75 mg/kg)伍用治疗, 减虫率为 74.9%~97.9%, 亦高于其各药组的减虫率(24.8%~79.6%)。结论 青蒿琥酯、蒿甲醚、吡喹酮和三苯双脒均为有效的抗华支睾吸虫药物, 各药物小剂量伍用具有增效作用。

**【关键词】** 三苯双脒; 青蒿琥酯; 蒿甲醚; 吡喹酮; 大鼠; 华支睾吸虫; 联合治疗

中图分类号: R532.23 文献标识码: A

## Effect of Tribendimidine, Artesunate, Artemether and Praziquantel, Administered Intragastrically at Single, Multiple or Combined Doses, to Rats Infected with *Clonorchis sinensis*

XIAO Shu-hua<sup>1\*</sup>, XUE Jian<sup>1</sup>, Marcel TANNER<sup>2</sup>, ZHANG Yong-nian<sup>1</sup>,  
Jennifer KEISER<sup>3</sup>, Jürg UTZINGER<sup>2</sup>, QIANG Hui-qin<sup>1</sup>, LIU Xiao-yun<sup>4</sup>

(1 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; 2 Department of Public Health and Epidemiology, Swiss Tropical Institute, CH-4002 Basel, Switzerland; 3 Department of Medical Parasitology and Infection Biology, Swiss Tropical Institute, CH-4002 Basel, Switzerland; 4 Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, L3 5QA, United Kingdom)

**【Abstract】** Objective To assess the efficacy of single, multiple or combined oral doses of tribendimidine, artesunate, artemether and praziquantel against *Clonorchis sinensis* in rats. Methods A total of 147 rats, each infected with 50 *C. sinensis* metacercariae, were used in experimental chemotherapy. All the drugs used were administered intragastrically 42-44 d after infection. ① Sixty infected rats were randomly divided into 11 groups (4-5 rats per group) and

作者单位: 1 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; 2 瑞士热带病研究所公共卫生和流行病学系, 巴塞尔 CH-4002; 3 瑞士热带病研究所医学寄生虫学和感染生物学系, 巴塞尔 CH-4002, 瑞士; 4 利物浦热带病医学院, 利物浦 L3 5QA

\* 通讯作者, E-mail: shxiao4@hotmail.com

the following drug dose-schedules were applied, i.e. under the same total dose tribendimidine or praziquantel was given at a single dose of 150 mg/kg, or given at smaller divided doses of 75 mg/kg (qd for 2 d), 50 mg/kg (qd for 3 d), 25 mg/kg (tid for 2 d); artesunate or artemether was given at a single dose of 75 mg/kg, or given a half dose of 37.5 mg/kg daily for 2 days. ② Eighty-seven infected rats were randomly divided into 15 groups (4-6 rats per group) for combined treatment with the following drug administration regimens, i.e. artesunate or artemether 30 mg/kg plus praziquantel 150 mg/kg or tribendimidine 50 mg/kg and 75 mg/kg, respectively; tribendimidine 50 mg/kg plus praziquantel 150 mg/kg; tribendimidine 75 mg/kg plus praziquantel 187.5 mg/kg. A single dose of each drug mentioned above was also involved. Untreated *C. sinensis*-infected rats served as control. Rats were killed 14 days post-treatment, worms recovered from the bile duct and the liver tissue, mean worm burden reduction calculated and mean worm burden compared between the groups using non-parametric method (Mann-Whitney test). Results Rats infected with *C. sinensis* and treated at a single 150 mg/kg dose of either tribendimidine or praziquantel resulted in a worm reduction of 57.2% and 63.8%, respectively. Whilst administration of tribendimidine at smaller but multiple doses given within 2-3 days at the same total dosage resulted in a slightly higher worm reduction (77.1%-79.4%), the opposite trend was observed for praziquantel (50.6%-54.2%). However, for both tribendimidine and praziquantel, the difference of mean worm burden lacked statistical significance between single and multiple doses. Infected rats administered either artesunate or artemether at a single dose of 75 mg/kg or a daily dose of 37.5 mg/kg for 2 days, the worm reduction was 100% and 90.4%-98.5%, respectively. Combined treatment with low doses of tribendimidine (50 mg/kg or 75 mg/kg) plus praziquantel (150 mg/kg or 187.5 mg/kg) resulted in a worm reduction of 74.9%-100%, which were higher than those of 26.9%-79.6% obtained from a single dose of each drug used. High worm reduction of 74.4%-97.9% was also observed when administering a low dose of artesunate or artemether (30 mg/kg) plus a low dose of tribendimidine (50 mg/kg or 75 mg/kg) or praziquantel (150 mg/kg). Mean worm reduction of 24.8%-79.6% were seen when drugs used at single doses. Conclusion The investigation confirmed that tribendimidine, artesunate, artemether and praziquantel are all efficacious against *C. sinensis*, and that drug combination acts synergistically.

【Key words】 Tribendimidine; Artesunate; Artemether; Praziquantel; Rat; *Clonorchis sinensis*; Combined treatment

\* Corresponding author, E-mail: shxiao4@hotmail.com

近年来,全球食源性吸虫病,包括华支睾吸虫病、麝猫后睾吸虫病、并殖吸虫病和布氏姜片虫病等呈上升趋势,特别是东南亚和西太平洋地区。据估计目前全球感染吸虫病的人数约 4 000 万,而受感染威胁的人口达 7.5 亿<sup>[1]</sup>,故吸虫病已成为一个明显的公共卫生问题。根据全国第二次人体寄生虫分布调查(2002-2004 年),我国的华支睾吸虫感染率有明显上升,特别是广东、广西和吉林等 3 省(区)的感染率分别较全国第一次调查(1988-1992 年)上升了 182%、164% 和 630%,而估算的华支睾吸虫感染人数为 1 249 万人<sup>[2,3]</sup>。由此可见,积极防治华支睾吸虫病是十分必须的,而在所用的防治措施中,化疗是一个重要的和不可替代的环节。目前用于治疗华支睾吸虫病的药物主要是吡喹酮,根据世界卫生组织的推荐<sup>[4]</sup>,剂量为每次 [25 mg/kg (tid)×2 d],治愈率达 97.7%~100%,但疗程为 1 d 时,虫卵转阴率为 67.4%~85.7%;而 20 和 30 mg/(kg·d)×2 d,治愈率仅为 6.7% 和 20%<sup>[5]</sup>。由于吡喹酮 6 剂 2 天 [25 mg/kg (tid)×2 d] 疗法在大规模群体治疗中应用有一定难度,故韩国发展了吡喹酮缓释片,并用该制剂 30 mg/kg 顿服,治

愈率为 60%<sup>[6]</sup>,并不理想。因此,继续寻求新的和疗效更好的抗华支睾吸虫病药物或疗法仍十分需要。

早在 1983 年,我国研究者用华支睾吸虫感染大鼠模型观察时,发现青蒿素及其 5 个衍生物(包括蒿甲醚),均具有抗华支睾吸虫成虫的作用,其中青蒿素的治愈剂量为口服 200 mg/(kg·d),连服 7 d,而蒿甲醚口服 30~60 mg/(kg·d),连服 5 d,治愈率达 86.4%~100%<sup>[7]</sup>。但在其后的 20 余年未见有进一步的报道。近年来作者等对蒿甲醚和青蒿琥酯的抗吸虫作用进行了实验研究发现,单剂给药对华支睾吸虫(*Clonorchis sinensis*)、麝猫后睾吸虫(*Opisthorchis viverrini*)、肝片形吸虫(*Fasciola hepatica*)和卡氏棘口吸虫(*Echinostoma caproni*)均有效<sup>[8-11]</sup>,特别是对感染华支睾吸虫的大鼠,单剂口服蒿甲醚 75~150 mg/kg 的减虫率为 91.1%~100%,口服相同剂量的青蒿琥酯均为 100%<sup>[12]</sup>。而口服单剂吡喹酮的治愈剂量则为 375~500 mg/kg<sup>[13,14]</sup>。三苯双脒是我国研制的一个新类型的抗肠道线虫药物<sup>[15]</sup>。近年来的实验研究结果表明,该药对华支睾吸虫、麝猫后睾吸虫和棘口科吸虫亦有效<sup>[16,17]</sup>,其单剂口服接近治愈感染华支睾吸虫大鼠的剂量为 300 mg/kg,且对不

同发育期的华支睾吸虫童虫亦有很强的杀灭作用<sup>[12,16]</sup>。由于蒿甲醚、青蒿琥酯和三苯双脒已在临床应用,且不良反应少或轻微,均有可能成为治疗华支睾吸虫感染的候选药物。同时,吡喹酮、青蒿素衍生物和三苯双脒为不同类型药物,扫描电镜观察结果表明,此 3 类药物对华支睾吸虫的体表损害有所差异<sup>[18,19]</sup>,提示它们抗华支睾吸虫的作用机制有所不同,从而为药物的联合治疗,提供有益的参考。本研究系在已有的实验基础上<sup>[8,12,16]</sup>观察上述药物在一定剂量下分剂给药,或联合用药治疗感染华支睾吸虫大鼠的疗效。

## 材料与方法

### 1 华支睾吸虫

自广西横县华支睾吸虫病流行区捕捉感染华支睾吸虫囊蚴的麦穗鱼,取鱼肉,经 1%胃蛋白酶消化 8~10 h 后分离华支睾吸虫囊蚴。用生理盐水洗涤数次,显微镜下计数,吸移至小管中备用。

### 2 动物

SD 大鼠 147 只,雌、雄兼用,体重 80~110 g,购自复旦大学上海医学院实验动物部,每鼠经口感染 50 个华支睾吸虫囊蚴。在试验期间大鼠自由取食和饮水。

### 3 药物

三苯双脒(TBD,批号为 051102)由山东新华制药股份有限公司提供,蒿甲醚(AM,批号为 20001016)由昆明制药股份有限公司提供,青蒿琥酯(AS,批号为 021205)由桂林制药股份有限公司提供,吡喹酮(PZQ,批号为 871212)购自上海第六制药厂。上述药物均用 1%西黄耆胶配制成混悬液,根据各药的剂量所配制的药物混悬液浓度分别为三苯双脒 25~150 g/L、吡喹酮 25~187.5 g/L、蒿甲醚与青蒿琥酯 30~75 g/L,灌服容量均为 10 ml/kg。

### 4 治疗分组

147 只 SD 大鼠各感染 50 个华支睾吸虫囊蚴,于感染后 42~44 d 分组治疗。各药物均采用灌胃给药。

4.1 单剂和多剂给药 根据文献<sup>[12]</sup>单用上述各药治疗感染华支睾吸虫大鼠的剂量与疗效的基础上选择治疗剂量。60 只感染大鼠随机分为 11 组(每组 4~5 只),分别为三苯双脒 150 mg/kg(顿服)、75 mg/(kg·d)×2 d、50 mg/(kg·d)×3 d 和 25 mg/kg(tid)×2 d 组;吡喹酮 150 mg/kg(顿服)、75 mg/(kg·d)×2 d 和 25 mg/kg(tid)×2 d;青蒿琥酯或蒿甲醚 75 mg/kg(顿服)和 37.5 mg/(kg·d)×

2 d 组。未治疗的感染大鼠留作对照。

4.2 两药联合治疗 根据文献<sup>[12,13]</sup>各药物的治愈剂量,来调整各药物的伍用剂量。87 只感染大鼠随机分为 15 组(每组 4~6 只):青蒿琥酯或蒿甲醚(30 mg/kg)分别与吡喹酮(150 mg/kg)、三苯双脒(50 mg/kg 和 75 mg/kg)伍用组,三苯双脒(50 mg/kg)与吡喹酮(150 mg/kg)伍用组,三苯双脒(75 mg/kg)与吡喹酮(187.5 mg/kg)伍用组,及各浓度药物的单用组。伍用组两种药物剂量同时先后灌服。并设同批感染而未治疗的大鼠作对照组。

### 5 疗效观察

各组鼠于治毕后 2 周,用吸入 CO<sub>2</sub> 法处死,剖取肝脏,剪开胆总管及其分支取虫,再收集肝脏残留的虫体,计数。若受治鼠体内未检获虫体,则该鼠被评为治愈。计算各组的平均虫数,并按下列公式计算各治疗组的减虫率,即减虫率=[(对照组平均虫数-治疗组平均虫数)/对照组平均虫数]×100%

### 6 统计学分析

采用 SPSS 15.0 软件进行统计分析,计算各组的平均虫数和标准差,由于资料不符合正态分布且样本量较小,采用非参数统计方法(Mann-Whitney 秩和检验)比较药物单用与合并用药的疗效。

## 结 果

### 1 单药物的治疗结果

感染华支睾吸虫大鼠用三苯双脒、吡喹酮、蒿甲醚或青蒿琥酯治疗,在总剂量相同时,单次或分次灌胃的每鼠平均虫数,除单剂三苯双脒(150 mg/kg)组和吡喹酮(75 mg/kg)组外,均明显低于对照组( $P < 0.01$ ),减虫率达 50.6%~100%(表 1)。三苯双脒小剂量组的平均虫数均少于单次组(150 mg/kg),但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。吡喹酮[75 mg/(kg·d)×2 d]组,5 只大鼠中治愈 2 只,但余 3 鼠残留虫较多;小剂量给药组的平均虫数均高于单次组(150 mg/kg),但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。感染华支睾吸虫的大鼠单次顿服青蒿琥酯(75 mg/kg)组和 37.5 mg/kg 组各受治的 4 只鼠均被治愈。蒿甲醚(75 mg/kg)组受治的 5 只鼠中治愈 4 鼠,余 1 鼠残留虫 2 条;37.5 mg/kg 组受治的 5 鼠中治愈 3 鼠,平均虫数与蒿甲醚(75 mg/kg)组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表 1)。

### 2 药物联合治疗结果

在第 1 次试验中,大鼠于感染华支睾吸虫囊蚴后

表 1 三苯双脒、吡喹酮、青蒿琥酯或蒿甲醚单剂或多剂给药对感染华支睾吸虫大鼠的疗效

Table 1 Effect of tribendimidine (TBD), praziquantel (PZQ), artesunate (AS) and artemether (AM) given intragastrically at a single or multiple dose to rats infected with *Clonorchis sinensis*

组别 Group	试验鼠数 No. mice	治愈鼠数 No. mice cured	平均虫数 Mean worm burden ( $\bar{x}\pm s$ )	减虫率 Worm reduction (%)
对照 Control	7	0	27.1±4.3	-
三苯双脒 TBD				
150 mg/kg 顿服	5	0	11.6±12.8	57.2
75 mg/(kg·d)×2 d	5	0	6.8±3.8*	77.1
50 mg/(kg·d)×3 d	5	0	7.8±5.6*	71.2
25 mg/kg(tid)×2 d	5	1	5.6±3.4*	79.4
吡喹酮 PZQ				
150 mg/kg 顿服	5	0	9.8±7.0*	63.8
75 mg/(kg·d)×2 d	5	2	12.4±14.8	54.2
25 mg/kg(tid)×2 d	5	0	13.4±8.8	50.6
青蒿琥酯 AS				
75 mg/kg 顿服	4	4	0*	100
37.5 mg/(kg·d)×2 d	4	4	0*	100
蒿甲醚 AM				
75 mg/kg 顿服	5	4	0.4±0.9*	98.5
37.5 mg/(kg·d)×2 d	5	3	2.6±5.3*	90.4

注：与对照组相比，\* P<0.01。 Note: vs control, \* P<0.01.

42 d, 单服三苯双脒 (75 mg/kg) 或吡喹酮 (187.5 mg/kg) 治疗的每鼠平均虫数均明显低于对照组 (P<0.01), 减虫率为 76.3%~77.1%, 仅个别大鼠被治愈。用三苯双脒与吡喹酮联合治疗感染鼠, 则受治 5 鼠均被治愈, 其平均虫数与各药单用组的差异有统计学意义 (P<0.05 或 <0.01), 减虫率为 100%, 疗效明显优

于各单药组 (表 2)。

在第 2 次试验中, 对照组的虫荷较重, 平均虫数为 38.3±7.0 条。感染华支睾吸虫囊蚴达 44 d 的大鼠, 用单剂青蒿琥酯、蒿甲醚、三苯双脒 (50 mg/kg、75 mg/kg) 和吡喹酮灌服治疗, 各组的平均虫数, 除蒿甲醚和吡喹酮组外, 均明显低于对照组 (P<0.05 或 P<0.01)。此外, 仅青蒿琥酯组有少数鼠被治愈。减虫率为 24.8%~79.6%。

感染大鼠用青蒿琥酯与吡喹酮联合灌服治疗, 其平均虫数明显少于吡喹酮相同剂量单用组 (P<0.05), 但与青蒿琥酯组相比差异无统计学意义 (P>0.05), 减虫率为 87.5%。青蒿琥酯与三苯双脒 (50 mg/kg) 联合灌服治疗, 受治的 5 鼠中治愈 3 鼠, 其平均虫数与三苯双脒相同剂量单用组相比, 差异有统计学意义 (P<0.05), 但与青蒿琥酯单药组相比, 差异无统计学意义 (P>0.05), 联合治疗组减虫率达 96.9%。青蒿琥酯与三苯双脒 (75 mg/kg) 联合灌服治疗, 则结果与上述相仿, 受治的 5 鼠中治愈 4 鼠, 仅 1 鼠检获 4 条虫。用蒿甲醚与吡喹酮联合治疗, 其平均虫数均明显少于单剂量的蒿甲醚组和吡喹酮组 (P<0.05), 而且与对照组的平均虫数相比较, 差异也有统计学意义 (P<0.05)。用蒿甲醚与三苯双脒 (50 mg/kg) 联合治疗, 感染大鼠的平均虫数明显少于蒿甲醚单用组 (P<0.01), 但与三苯双脒单用组的相比, 差异无统计学意义 (P>0.05)。三苯双脒 (75 mg/kg) 和蒿甲醚伍用组疗效与三苯双脒 (50 mg/kg) 和蒿甲醚伍用组相

表 2 三苯双脒、青蒿琥酯、蒿甲醚或吡喹酮相互伍用治疗感染华支睾吸虫大鼠的疗效

Table 2 Effect of combined treatment with tribendimidine (TBD), artesunate (AS), artemether (AM) and praziquantel (PZQ) in the treatment of rats infected with *Clonorchis sinensis*

组别 Group	试验鼠数 No. mice	治愈鼠数 No. mice cured	平均虫数 Mean worm burden ( $\bar{x}\pm s$ )	减虫率 Worm reduction (%)
对照组 Control	7	0	27.9±6.5	-
三苯双脒 TBD (75 mg/kg)	5	0	6.4±4.3*	77.1
吡喹酮 PZQ (187.5 mg/kg)	5	1	6.6±5.0*	76.3
三苯双脒 TBD (75 mg/kg)+吡喹酮 PZQ (187.5 mg/kg)	5	5	0*	100
对照组 Control	6	0	38.3±7.0	-
青蒿琥酯 AS (30 mg/kg)	5	2	13.4±13.1*	65.0
蒿甲醚 AM (30 mg/kg)	5	0	28.8±9.2	24.8
三苯双脒 TBD (50 mg/kg)	5	0	18.2±12.8#	52.5
三苯双脒 TBD (75 mg/kg)	5	0	7.8±5.5*	79.6
吡喹酮 PZQ (150 mg/kg)	5	0	28.0±9.5	26.9
青蒿琥酯 AS (30 mg/kg)+吡喹酮 PZQ (150 mg/kg)	4	2	4.8±8.2#	87.5
青蒿琥酯 AS (30 mg/kg)+三苯双脒 TBD (50 mg/kg)	5	3	1.2±1.8*	96.9
青蒿琥酯 AS (30 mg/kg)+三苯双脒 TBD (75 mg/kg)	5	4	0.8±1.8*	97.9
蒿甲醚 AM (30 mg/kg)+吡喹酮 PZQ (150 mg/kg)	4	0	9.8±4.5#	74.4
蒿甲醚 AM (30 mg/kg)+三苯双脒 TBD (50 mg/kg)	6	2	4.2±3.1*	89.0
蒿甲醚 AM (30 mg/kg)+三苯双脒 TBD (75 mg/kg)	5	0	4.2±4.5*	89.0
三苯双脒 TBD (50 mg/kg)+吡喹酮 PZQ (150 mg/kg)	5	0	9.6±6.7	74.9

注：与对照组相比，# P<0.05, \* P<0.01。 Note: vs control, # P<0.05, \* P<0.01.

同,除蒿甲醚单用组外,其平均虫数与三苯双脒(75 mg/kg)单用剂量组的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。此外,用三苯双脒(50 mg/kg)与吡喹酮联合治疗的平均虫数明显少于单用相同剂量的吡喹酮组( $P<0.05$ ),但与单用三苯双脒(50 mg/kg)组的差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表 2)。

## 讨 论

作者等在以往的试验中比较观察了三苯双脒、青蒿琥酯、蒿甲醚和吡喹酮单剂灌胃对感染华支睾吸虫大鼠的疗效<sup>[12]</sup>。本试验结果表明,总剂量同为 150 mg/kg 的三苯双脒和吡喹酮,在多剂给药后,三苯双脒各组的疗效较单剂组有所提高,而吡喹酮则相反,多剂给药的疗效较单剂组有所下降。虽然此两种药物单剂组与多剂组的平均虫数间无明显差异,但仍可提示用吡喹酮治疗大鼠的华支睾吸虫感染所需的起始有效剂量较高,这可能与华支睾吸虫寄生在胆管内,而口服后自肠道吸收的吡喹酮在通过肝脏时大部分已被降解,从胆汁排泄的有效原型吡喹酮浓度很低有关<sup>[20]</sup>。另一方面,将青蒿琥酯或蒿甲醚顿服的治愈或高效剂量 75 mg/kg 均分为 2 剂于 2 d 内灌服,仍可获得全部受治鼠被治愈或高效,提示上述药物在一定的有效总剂量下分剂给药仍可保持很好的疗效。

目前临床用于治疗华支睾吸虫感染的药物主要是吡喹酮,但其杀虫机制尚不清楚。组织化学观察结果表明,大鼠体内的华支睾吸虫经吡喹酮作用后,可能对华支睾吸虫的糖代谢、蛋白质代谢和核酸代谢等均有一定的影响<sup>[21]</sup>。扫描电镜观察的结果指出,经吡喹酮作用后,虫的体表肿胀和空泡变化,并相互融合、破裂,或引起虫体表溃烂和剥落等<sup>[18,19]</sup>。三苯双脒、蒿甲醚和青蒿琥酯为近年来发展与研究的抗华支睾吸虫药物,无有关这些药物抗华支睾吸虫的作用的报道。但扫描电镜观察的结果表明,经三苯双脒和蒿甲醚作用后,亦可引起华支睾吸虫皮层的明显损害,如皮层褶皱的土豆样结节的肿胀、融合、空泡变化、糜烂、破溃和剥落等,但所表现的损害类型不仅相互间有所不一,与吡喹酮所引起的亦有所差异,提示它们的抗虫作用机制有所不同,从而为它们的联合用药治疗提供依据。

在比较观察三苯双脒、蒿甲醚、青蒿琥酯和吡喹酮对大鼠华支睾吸虫实验治疗的基础上,初步进行了联合用药的实验治疗。表明用较小剂量的三苯双脒 75 或 50 mg/kg,即接近治愈剂量<sup>[12]</sup>的 1/4 或 1/6 和吡喹酮 150 或 187.5 mg/kg,即其 1/2 或小于 1/2 的治愈剂量<sup>[13]</sup>联合治疗,疗效明显提高,甚至治愈全部受治

鼠。另一方面,用青蒿琥酯和蒿甲醚 30 mg/kg,即小于其治愈或高效剂量<sup>[12]</sup>的 1/2 与吡喹酮 150 mg/kg 或三苯双脒 50 或 75 mg/kg 联合治疗亦提高了各药单剂的减虫率和治愈鼠数。作者等在另一试验中,用青蒿琥酯更小的剂量 12.5 mg/kg 或 25 mg/kg 与吡喹酮 150 mg/kg 联合治疗,或与三苯双脒 50 mg/kg 联合治疗亦均有明显的增效作用,提示这些药物联合治疗可以降低剂量和提高疗效。

在探讨药物合并治疗时,选择以减虫率为 50% 的剂量较为适宜,但用感染华支睾吸虫的大鼠模型观察,由于感染度对药物的疗效有一定的影响,口服药物吸收的个体差异大,以及自胆汁排泄的药物浓度有所差异,从而使胆管内的虫体受到药物损害的程度有所不同,故难以获得稳定的治疗结果,这也是在剂量较低时同一药物剂量的个体疗效有较大的差异,并导致标准差大,加以动物数少,从而影响疗效的评价,这是必须注意和改进的。

致谢 感谢中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所给予资助,以及 Keiser J (No. PPOOA-114941) 和 Utzinger J (No. PPOOB-102883, No. PP008-119129) 感谢瑞士自然科学基金的资助。

## 参 考 文 献

- [1] Keiser J, Utzinger J. Chemotherapy for major food-borne trematodes: a review[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, 5(8): 1711-1726.
- [2] 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): 332-340.)
- [3] Yu SH, Xu LQ, Jiang ZX, et al. Report on the first nationwide survey of the distribution of human parasites in China. 1. 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] WHO. Control of foodborne trematode infections[R]. WHO Technical Report Series, No. 849, Geneva, 1995.
- [5] Chen MG, Lu Y, Hua XJ, et al. Progress in assessment of morbidity due to *Clonorchis sinensis* infection: a review of recent literature[J]. *Trop Dis Bull*, 1994, 91(3): R7-R47.
- [6] Choi MH, Chang BC, Lee SJ, et al. Therapeutic evaluation of sustained-releasing praziquantel (SRP) for clonorchiasis: phase 1 and 2 clinical studies [J]. *Korean J Parasitol*, 2006, 44(4): 361-366.
- [7] Chen RX, Qu ZQ, Zeng MA, et al. Effects of qinghaosu and its derivatives on *Clonorchis sinensis* in rats [J]. *Chin Pharm Bull*, 1983, 18(10): 410-411. (in Chinese) (陈荣信, 屈振麒, 曾明安, 等. 青蒿素及其衍生物驱大鼠华支睾吸虫的效果观察[J]. *药学通报*, 1983, 18(10): 410-411.)
- [8] Keiser J, Xiao SH, Xue J, et al. Effect of artesunate and artemether against *Clonorchis sinensis* and *Opisthorchis viverrini* in rodent models[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2006, 28(4): 370-373.

- [9] Keiser J, Xiao SH, Tanner M, et al. Artesunate and artemether are effective fasciolicides in the rat model and in vitro [J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 57(6): 1139-1145.
- [10] Keiser J, Brun R, Fried B, et al. Trematocidal activity of praziquantel and artemisinin derivatives: in vitro and in vivo investigations with adult *Echinostoma caproni* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(2): 803-805.
- [11] Keiser J, Morson G. *Fasciola hepatica*: tegumental alterations in adult flukes following in vitro and in vivo administration of artesunate and artemether [J]. Exp Parasitol, 2008, 118 (2): 228-237.
- [12] Xiao SH, Xue J, Tanner M, et al. Artemether, artesunate, praziquantel and tribendimidine administered singly at different dosages against *Clonorchis sinensis*: a comparative in vivo study [J]. Acta Trop, 2008, 106(1): 54-59.
- [13] Fan PC, Wu CC, Huang P. et al. Determination of the minimum effective dosages of praziquantel, albendazole, and mebendazole against *Clonorchis sinensis* infection in rats[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2005, 21(10): 448-451.
- [14] Li BZ, Liu TC, Yu XH, et al. Experimental chemotherapy of *Clonorchis sinensis* at different developing stages in rats with praziquantel[J]. Acta Pharm Sin, 1984, 19(5): 391-393. (in Chinese)  
(李秉正, 刘铁聪, 于秀华, 等. 吡喹酮对大鼠体内不同发育时期华支睾吸虫的实验治疗[J]. 药理学报, 1984, 19(5): 391-393.)
- [15] Xiao SH, Wu HM, Wang C. Tribendimidine —— a new and broad-spectrum anthelmintic drug[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2004, 22(5): 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(5): 312-315.)
- [16] Keiser J, Xiao SH, Chollet J, et al. Evaluation of the in vivo activity of tribendimidine against *Schistosoma mansoni*, *Fasciola hepatica*, *Clonorchis sinensis*, and *Opisthorchis viverrini*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(3): 1096-1098.
- [17] Keiser J, Xiao SH, Utzinger J. Effect of tribendimidine on adult *Echinostoma caproni* harbored in mice, including scanning electron microscopic observations[J]. J Parasitol, 2006, 92(4): 858-862.
- [18] Li BZ, Liu TC, Deng LJ, et al. Scanning electron microscopy on the surface of the tegument of *Clonorchis sinensis* treated with praziquantel[J]. Acta Chin Med Univer, 1984, 13(6): 56-58. (in Chinese)  
(李秉正, 刘铁聪, 邓立军, 等. 吡喹酮对华支睾吸虫皮层表面影响的扫描电镜观察[J]. 中国医科大学学报, 1984, 13(6): 56-58.)
- [19] Tang YH, Xiao XC, Liang XH, et al. Scanning electron microscopic observation on the effects of pyquitol and albendazole on the tegument of *Clonorchis sinensis*[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 1988, 6(2): 123-125. (in Chinese)  
(唐永煌, 肖锡昌, 梁小虹, 等. 吡喹酮、阿苯达唑对华支睾吸虫体表作用的扫描电镜观察 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1986, 6(2): 123-125.)
- [20] Huang Y, Quan YZ, Tu ZG. The pharmacokinetics and biliary excretion of praziquantel in rats by different route of administration[J]. Chin Pharmacol Bull, 1991, 7(3): 206-209.  
(黄永, 全钰珠, 涂值光. 吡喹酮不同途径给药在大鼠体内药代动力学及自胆汁中的排泄[J]. 中国药理学通报, 1991, 7(3): 206-209.)
- [21] Pang XL, Li BZ, Yu XH. Histopathological changes in *Clonorchis sinensis* after puquitol treatment[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 1990, 8(1): 32-34.  
(庞昕黎, 李秉正, 于秀华. 吡喹酮治疗后华支睾吸虫的组织化学变化[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1990, 8(1): 32-34.)

(收稿日期: 2008-03-12 编辑: 盛慧锋)

文章编号: 1000-7423(2008)-05-0326-01

【消息】

## 《实用肺吸虫病学》(第2版)出版消息

当前在我国多种食物源性寄生虫病发病率呈增长趋势。其中并殖吸虫病(肺吸虫病)致病虫种多, 流行区分布广, 病型复杂, 罹患者众, 易误诊漏诊, 且易发生"再现"性感染, 是世界上更是我国主要防治的人兽共患寄生虫病之一。华东地区肺吸虫病防治研究协作组织有鉴于此, 并得到人民卫生出版社的同意, 将《实用肺吸虫病学》(沈一平主编)修订再版。此书经各位参编者和终审专家精心修编, 内容丰富新颖, 科学性、实用性强。全书共分10章, 约40余万字, 并附有插图数十幅和附录等。预计年内将可出版发行, 敬请关注。