

· 综述 ·

寄生虫病化学治疗的研究进展

刘约翰 徐肇玥*

重庆医科大学传染病寄生虫病研究所 重庆400016

寄生虫病仍是我国农村重要的公共卫生问题。抗寄生虫药物不仅用于临床治疗,而且用于大规模病人集体化疗,对防治工作发挥重要作用。老的抗寄生虫药物不断被新的安全有效药物所替代。本文就近年来国内主要寄生虫病化学治疗的现状与新进展作简单综述。

青蒿素及其衍生物

治疗耐药性恶性疟 耐氯喹恶性疟在全世界流行区广泛存在,其耐药机制是由于恶性疟原虫 *pfm dr 1* 基因中单个碱基对的变异所致,使药物从虫体内迅速排出^[1]。青蒿素是中国的一种草药,在传统祖国医学应用已有数世纪的历史^[2],但直到1977年才发现它有强大抗疟作用,而且其抗恶性疟原虫作用优于奎宁等抗疟药。到1994年止,在东南亚与拉丁美洲国家已治疗150余万病人。青蒿素是一种从菊科艾属植物黄花蒿地上部分提出的,其化学结构是内含过氧基团的新型倍半萜内酯。青蒿素的杀虫机制为血浆中游离铁与血红素-铁促使其过氧基因环分裂产生自由基,后者与疟原虫蛋白结合将虫杀死^[3]。此外,氧自由基与血红素结合产生疟疾色素。通过青蒿素化学结构改造现已合成生产一系列抗疟作用更强的衍生物与不同剂型,用于不同途径给药:蒿甲醚(肌注与口服),青蒿琥酯(口服、静脉与肌内注射),双氢青蒿素(口服)与青蒿素栓剂,后者在农村用于儿童患者的治疗。此外,国外在研究蒿乙醚的合成与生产。目前蒿甲醚与青蒿琥酯是国内常用的两种剂型,后者为水溶性,性质不稳定,注射制剂需用5%碳酸氢钠溶液稀释新鲜配制。蒿甲

醚为油剂,在室温下可保存4年以上,用于肌注。蒿甲醚油丸用于口服。青蒿素及其衍生物是血中恶性疟原虫早期裂殖体杀灭剂,对恶性疟原虫环状体尤有杀灭作用,并具有快速作用的优点,其退热时间与血中疟原虫无性体消失时间均快于氯喹,而毒、副作用则较氯喹少而轻。治疗总剂量视恶性疟病情轻重而异。青蒿素及其衍生物开始应用时,总剂量与疗程(3 d)不足,复燃率高。总剂量增至480 mg/5d 6剂,重型恶性疟总剂量增至600 mg/7d 6剂后,复燃率已降至5%左右。临床上蒿甲醚与青蒿琥酯对重型恶性疟,尤其儿童脑型恶性疟疗效显著,大大降低了病死率。脑型恶性疟的发病机制是由于恶性疟原虫晚期滋养体与裂殖体在脑微血管内扣压隔离(sequestration),感染红细胞相互粘连并与微血管内皮细胞相粘附,导致微循环障碍,引起弥漫性脑部损伤。青蒿素及其衍生物杀死恶性疟原虫环状体可阻止成熟滋养体与裂殖体的产生与形成,故可用于耐氯喹重型恶性疟与脑型疟患者的抢救。该类药物具有高效、低毒、无耐药性与价格低廉等优点,现已成为治疗恶性疟的首选药物^[4]。

预防日本血吸虫感染 青蒿素衍生物不仅有抗疟作用,而且还有抗日本血吸虫童虫的作用。肖树华等^[5]报告,采用蒿甲醚10—15 mg/kg 治疗感染尾蚴后5—14 d的家兔,每1—2 wk 1次,对童虫有良好杀虫作用。在流行区现场从8月下旬开始每半个月口服一剂蒿甲醚(6 mg/kg),共服4次,于末次服药后

* 上海医科大学传染病学教研室 上海200032

* * *pfm dr 1* 是多重耐药恶性疟的代号

25—32 d 作粪便复查, 结果证明血吸虫感染率与感染度较对照组明显减低(5.5% vs 13.6%)。预防组365人中无1例发生急性血吸虫病, 而对照组(376人)中发生2例。李思温等报告, 采用青蒿琥酯治疗感染日本血吸虫尾蚴7 d 后的小鼠、家兔与狗, 每周口服剂量为6 mg/kg, 连续8 wk, 其减虫率(与对照组比较)分别高达90.7%、99.5%与97.1%。在两个血吸虫病流行区预防治疗467人, 于服药结束后4 wk 进行粪便检查, 均无血吸虫感染发现, 而对照组分别为6.9%与14.5%。

上述动物实验与现场试用结果均证明青蒿素衍生物(蒿甲醚与青蒿琥酯)均有良好杀童虫作用。现场应用可预防或显著减少急性血吸虫病的发生。

两性霉素 B 脂质体

利什曼病流行于世界上80个国家。其不同虫种与虫株可引起不同类型临床表现, 如内脏、皮肤与皮肤-粘膜型利什曼病等。在我国流行的主要是内脏利什曼病(黑热病)。近年来, 黑热病在少数流行区又有复燃趋势, 而且在新疆发现了原发型皮肤利什曼病患者。内脏利什曼病的治疗仍存在不少问题, 例如五价锑的毒性以及原虫对药物产生耐受性与抗药性等。戊烷脒与两性霉素 B 对抗锑性内脏利什曼病的治疗效果不满意, 而且毒性很大。脂质体是同心性两层磷脂组成的微泡, 在两层中间的水相可包含药物, 作为一种新的剂型, 大多数脂质体药物为静脉制剂, 静注后被单核-吞噬细胞吞噬, 导向药物选择性地浓集在单核-吞噬系统器官内, 如肝、脾等, 逐渐释放, 故其血浆药物浓度甚低, 毒性大为降低。内脏利什曼病是原虫寄生于单核-吞噬细胞内的疾病。Davidson 等^[8]1991年首先报告两性霉素 B 脂质体治疗抗锑性黑热病取得显著效果。Hashim^[9]等报告两例黑热病后皮肤利什曼病也有效。此后许多作者^[10, 11]陆续证实两性霉素 B 脂质体治疗内脏利什曼病达到临床痊愈。在印度 Gokhale 从大豆提取

卵磷脂(phosphatidyl choline)与胆固醇以7:3比例配制的两性霉素 B 脂质体, 其包裹率达90%^[12]。两性霉素 B 静脉注射后, 几乎无局部与全身反应, 一般情况很差的婴幼儿也能耐受。其剂量为1—3 mg/kg·d⁻¹, 连续21—30 d。该制剂价格较贵, 故目前仅用于治疗抗药性黑热病病人。

吡喹酮与左旋吡喹酮

吡喹酮是一种广谱抗吸虫与抗绦虫药物, 尤其对使人致病各种血吸虫均有杀虫作用, 其作用机理主要是损害虫体表面皮层, 使抗原暴露后, 机体通过抗体依赖细胞介导的毒性作用, 杀死虫体。吡喹酮对成虫虽然有显著杀虫作用, 但对不成熟的童虫则无效。此外, 应当指出, 目前应用的吡喹酮是一种消旋体, 由其左旋与右旋光学异构体各半组成。在动物日本血吸虫与华支睾吸虫实验感染治疗中发现左旋吡喹酮是杀虫的主要成分, 而右旋吡喹酮作用甚微, 甚至无效^[13, 14]。临床上采用左旋吡喹酮与吡喹酮治疗日本血吸虫病与华支睾吸虫病对比观察证明, 左旋吡喹酮的疗效明显优于吡喹酮^[15, 16]。自1978年起在我国血吸虫病流行区广泛应用吡喹酮治疗日本血吸虫病至今已将20年。最近 Fallon 等^[17]通过小鼠实验报告曼氏血吸虫对吡喹酮产生抗药性。在小鼠感染曼氏血吸虫后童虫期用小剂量吡喹酮治疗, 以存活成虫产生的虫卵经螺循环重复感染小鼠经过7—8代诱导, 产生了对吡喹酮显著抗药性。Herwaldt 等^[18]在非洲报告一例儿童埃及血吸虫病经吡喹酮多次反复治疗, 在尿中仍发现虫卵。在我国日本血吸虫病流行的湖沼地区, 病人经吡喹酮多次治疗后, 在无新感染情况下, 粪便中仍有活的虫卵, 亦有所见(个人通讯)。这些治疗失败的病例虽然罕见, 但血吸虫对吡喹酮产生耐受性或抗药性的原因, 是否因童虫多次与药物接触所引起, 以及有无通过遗传传递的可能, 值得引起关注, 需要进一步研究与探讨。

苯咪唑类药物

苯咪唑类化合物包括一组广谱抗蠕虫药物。第一代药物如噻苯达唑,因毒性太大,已被淘汰。目前应用的主要是甲苯达唑与阿苯达唑。阿苯达唑较甲苯达唑在肠内略易吸收,而且在肝脏内代谢产生的活性代谢产物—阿苯达唑-亚砷在血浆中浓度较高,可透入组织与体液,故其治疗效果,不论对肠道线虫或组织内寄生的蠕虫如旋毛虫、囊虫与棘球蚴等,均优于甲苯达唑,此外,阿苯达唑与其代谢产物从胆汁中排泄,对华支睾吸虫病治疗亦有较好效果^[19]。

阿苯达唑的杀虫机制^[20],经分子药理学研究证明,主要是阿苯达唑-亚砷与虫体细胞的微管蛋白(tubulin)发生选择性结合作用,阻止其聚合形成微管。微管破坏后引起运输堵塞,高尔基器内分泌颗粒积聚,致使细胞胞浆溶解而死亡。就生化机制而言,它抑制虫体摄取与利用葡萄糖,使虫体内源性糖原逐渐耗尽,并且抑制延胡索酸还原酶,阻碍三磷酸腺苷产生,致使虫体因能源断绝而死亡。

包虫病是我国西部地区重要的人畜共患的寄生虫病,危害性极大。包虫病分囊型与泡型两种。前者由细粒棘球蚴引起,后者由多房棘球蚴(泡球蚴)引起。两者的生物学、流行病学、临床表现、治疗与预后显著不同。直到10余年前,外科手术是唯一治疗措施。近年来,阿苯达唑化学治疗介入后,包虫病治疗概念发生了重要变化。

1 囊型包虫病 播散性与多器官、多发性囊型包虫病大多不能手术治疗,可采用阿苯达唑药物治疗。青壮年有临床症状的包虫囊肿的患者手术容易摘除。对有并发症如包虫囊继发感染、穿破、压迫与梗阻的患者更有外科手术指征。此外,大而壁厚的包虫囊肿也以手术为宜,但对大多数无症状尤其壁薄而囊小的包虫囊现在可成功地采用阿苯达唑治疗。国内外不少学者甚至有主张对无并发症肝包虫囊肿患者首先采用阿苯达唑治疗,如果无效,再考虑手术摘除。Morris^[21]建议手术前

与手术后服用阿苯达唑各1个月,以防止扩散与复发。阿苯达唑治疗剂量与疗程不一。剂量为10 mg—20 mg/kg·d⁻¹,治疗期限从3个月至数年不等^[22-25]。患者经长期阿苯达唑治疗后,肝脏B超与CT扫描检查,可见包虫囊肿缩小,母囊内的子囊也逐渐消失,但最适剂量与疗程有待进一步研究确定。

2 泡型包虫病 是一种慢性隐袭进行性的恶性包虫病,早期无临床症状,患者一旦出现临床症状就医时,大多已属晚期。如果不予治疗,70%患者在确诊后5年内死亡,10年内病死率高达92%。肝泡球蚴病变为浸润性,往往难以彻底切除,所以手术治疗成功率很低,或无效。泡型包虫病患者不论手术与否,应采用阿苯达唑长期连续治疗。泡型包虫病患者临床症状如肝区隐痛、黄疸、咯血等大多在治疗1—2个月内消失。而且在药物维持治疗期间,大多数患者可照常工作,故发病率与病死率显著降低^[26]。但患者在停用药物后,远期复发率较高^[27]。复发病人再次采用阿苯达唑治疗仍然有效。不少学者认为阿苯达唑治疗泡型包虫病仅有抑制虫体生长的作用,而不是杀虫作用。Wilson等^[28]在手术时取虫体组织活检,并进行田鼠腹腔内接种,检测虫体活力。在9例接受治疗病人的14次试验中,仅2次(17%)无生长。此外,从Schantz^[29]与我们用沙鼠进行阿苯达唑食饵实验治疗观察,发现泡球蚴发生显著退变与坏死,原头节破坏与钙化,表明阿苯达唑有一定杀虫作用。阿苯达唑治疗泡球蚴病的剂量与疗程视肝脏病变大小而异。最适治疗方案有待研究探讨。一般推荐剂量为20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,疗程3年或以上;个别晚期病人需终身维持治疗。治疗期间应定期进行肝功能试验与血象检查,观察毒、副反应。每年进行肝B超和/或CT扫描,考核疗效。

三氯苯达唑(Triclabendazole)

是另一种苯咪唑药物,最初用于牛、羊肝片吸虫病治疗,剂量为10 mg/kg,一剂口服,

即有良好疗效, 毒性很低。动物实验证明三氯苯达唑对肝片吸虫与并殖吸虫有杀虫作用。临床上初步试用于少数肝片吸虫病人与非洲的并殖吸虫病儿童, 均取得较好效果^[30], 我们以三氯苯达唑治疗犬卫氏并殖吸虫感染, 也取得显著效果, 值得引起重视。

依弗米丁(伊维菌素 Ivermectin)

是放线菌阿弗米丁链霉菌产生的一种新抗生素, 属大环内脂结构。在国外首先用于盘尾丝虫病治疗, 可使患者皮肤内微丝蚴迅速消灭, 眼视力有不同程度改善^[31]。本药也可用于治疗班氏丝虫病。现场使用的剂量为400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 一次顿服, 每年一次, 可使患者血中微丝蚴迅速消灭。治疗后6个月复查, 仅少数患者血中微丝蚴复现, 故对雌虫也有一定抑制作用^[31]。依弗米丁安全有效, 剂量小, 副作用很少, 安全阈很宽, 优于海群生^[32], 但价格较贵。我国丝虫病已达到基本消灭, 故在国内未推广应用。

依弗米丁对微丝蚴的作用机制是阻断对运动神经元的信息传递。它是抑制性神经介质—— γ -氨基丁酸(GABA)的促进剂, 刺激线虫神经突触前GABA的释放和GABA与突触后GABA受体结合, 从而增强了GABA的作用, 抑制神经间的信息传递, 引起虫体麻痹。依弗米丁对哺乳动物GABA影响极少, 因为哺乳动物的GABA神经局限于中枢神经内, 而依弗米丁不能通过血脑屏障, 故对人毒性极低。治疗中发生的不良反应是微丝蚴死亡后产生的免疫应答引起。

参 考 文 献

- Cox-Singh J, Singh B, Alias A, et al Assessment of the association between three pfm dr 1 point mutations and chloroquine resistance *in vitro* of Malaysian *Plasmodium falciparum* isolates Trans R Soc Trop Med Hyg 1995; 89:436
- Qinghaosu Antimalaria Coordinating Research Group. Antimalaria studies on qinghaosu Chin Med J 1979; 92:811
- Meshnick SR. The mode of action of antimalarial endoperoxide Trans R Soc Trop Med Hyg 1994; 88(Sup- pl) 1:3
- Hien TT, White NJ. Qinghaosu Lancet 1993; 341:603
- 肖树华, 尤纪青, 梅静艳, 等. 蒿甲醚预防血吸虫感染的实验研究 中国寄生虫学与寄生虫病杂志1995; 13:241
- 肖树华, 石中谷, 卓尚炯, 等. 蒿甲醚预防日本血吸虫感染的现场观察 中国寄生虫学与寄生虫病杂志1995; 13:170
- Li Siwen, Wu Lingjuan, Liu Zhide, et al Studies on prophylactic effect of artesunate on schistosomiasis japonica Chin Med J 1996; 109:848
- Davidson RN, Croft SJ, Scott A, et al Liposomal amphotericin B in drug-resistant visceral leishmaniasis Lancet 1991; 337:1061
- Hashim FA, Khalil EAG, Ismail A, et al Apparently successful treatment of two cases of post-kala azar demal leishmaniasis with liposomal amphotericin B. Trans R Soc Trop Med Hyg 1995; 89:440
- Martins L, Raimondi F, Scotti S, et al Efficacy and tolerability of liposomal amphotericin B in Italian infants with visceral leishmaniasis due to *L. infantum*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1993; 87:477
- Giacchino R, Giambartolomei G, Tasso L, et al Treatment with liposomal amphotericin B of a child affected with drug-resistant leishmaniasis Trans R Soc Trop Med Hyg 1993; 87:310
- Gokhale PC, Kshirsagar NA, Khan MU, et al Successful treatment of resistant visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994; 88:228
- Liu YH, Qian MX, Wang XG, et al Comparative efficacy of praziquantel and its optic isomers in experimental therapy of schistosomiasis japonica in rabbits Chin Med J 1986; 99:935
- 王小根, 刘约翰, 官 兰, 等. 左旋吡喹酮治疗华支睾吸虫病的实验与临床观察 重庆医科大学学报1989; 14:296
- Liu YH, Qian MX, Wang XG, et al Levopraziquantel versus praziquantel in experimental and clinical treatment of schistosomiasis japonica Chin Med J 1993; 106:593
- 王小根, 刘约翰, 严 黎和, 等. 左旋吡喹酮治疗华支睾吸虫的对比观察 中华内科杂志1992; 31:233
- Fallon PG, Doenhoff MJ. Drug-resistant schistosomiasis: resistance to praziquantel and oxamiquine induced in *Schistosoma mansoni* in mice is drug-specific Am J Trop Med Hyg 1994; 5:83
- Herwaldt BL, Tao LF, Pelt WV, et al Persistence of *Schistosoma haematobium* infection despite multiple courses of treatment with praziquantel Clin Inf Dis 1995; 20:39
- Larcy E. Mode of action of benzimidazole Parasitol Today 1990; 6:112
- Liu YH, Wang XG, Gao P. Experimental and clinical trial of albendazole in the treatment of clonorchiasis sinensis Chin Med J 1991; 104:27
- Morris DL. Echinococcosis of liver. Gut 1994; 33:1517

22 Horton RJ. Chemotherapy of echinococcosis infection in man with albendazole. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83:97

23 De-Rosa F, Teggi A. Treatment of *Echinococcus granulosus* hydatid diseases with albendazole. *Ann Trop Med Parasitol* 1990; 84:467

24 Mufti M, Kamog A, Ibrahim H, et al. Albendazole therapy of hydatid diseases-2-year follow-up of 40 cases. *Ann Trop Med Parasitol* 1993; 87:241

25 Todorov T, Vutova K, Meechov G, et al. Evaluation of response to chemotherapy of human cystic echinococcosis. *Brit J Radiol* 1990; 63:523

26 Liu YH, Wang XG, Chen YT. Preliminary observation of continuous albendazole therapy in alveolar echinococcosis. *Chin Med J* 1991; 104:930

27 Ammann RW, Hirbrunner R, Cotting J, et al. Recurrence rate after discontinuation of human long-term mebendazole therapy of alveolar echinococcosis (preliminary results). *Am J Trop Med Hyg* 1990; 43:506

28 Wilson JF, Rausch RL, McMahon, et al. Parasitocidal effect of chemotherapy in alveolar hydatid disease: review of experience with mebendazole and albendazole in Alaska Eskimos. *Clin Inf Dis* 1992; 15:234

29 Schantz PM, Brandt FH, Dickinson CM, et al. Effect of albendazole on *Echinococcus multilocularis* infection in Mongolian jird. *J Inf Dis* 1990; 162:1403

30 Røpert C, Couprie B, Moyou R, et al. Therapeutic effect of triclabendazole in patients with paragonimiasis in Cameroon: a pilot study. *Trans Soc Trop Med Hyg* 1992; 86:417

31 Campbell WC, Fisher MN, Stapley EO, et al. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science* 1983; 221:823

32 Moulia-Pelat JF, Glaziou PH, Nauyen LN, et al. Ivermectin 400 µg/kg: long-term suppression of microfilariae in bancroftian filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88:107

33 Goa KL, McTavish D, Clissold SP. Ivermectin. *Drug* 1991; 42:640

1996年5月17日收稿 1996年10月29日修回
(编辑: 庄兆农)

包虫病患者唾液中特异性抗体的检测

兰州医学院寄生虫学教研室 兰州 730000 景 涛

目前在人体包虫病诊断中普遍为大家所公认的较好方法是B型超声波和血清学诊断,后者尤以经济、简便的特点而适宜基层。然而该方法也存在一些尚待改进的问题。目前使用的血清学方法需静脉抽血,对受检者有一定痛苦,因而在包虫病流行病学调查中,不易为人们所接受,幼儿采样也甚困难;而由于宗教、文化的原因,集中居住在我省包虫病主要流行区的少数民族同胞尤其难以配合,从而不利于包虫病的综合防治工作。此外,静脉抽血还要求操作人员具备一定技术,需要一次性注射器等条件,既增加了人力、物力和财力的消耗,又易受血行传播疾病的危害。

70年代在某些口腔局部疾患中,首先采用了检测唾液抗体的免疫学方法^[1,2]。有人证实,血清中的IgG可以顺利通过龈下隙进入口腔^[3]。这一发现使得唾液抗体检测迅速应用到肝炎、获得性免疫缺陷症等一些全身感染疾病的免疫诊断^[1,2,4]。直到1990年才初次应用于人体寄生虫病的诊断^[1,2,5]。作者参照文献,进行了包虫病患者唾液特异性抗体的检测。

材料和方法

1 检测对象

1.1 包虫病患者 肝脏囊性包虫病(CHD)16例,肝泡球蚴(AHD)病18例,除11例CHD病患者经手术确诊外,余均经血清学、影像学及临床诊断。

1.2 对照样本 囊虫病12例,均为中枢神经系统囊虫病者,经血清学、影像学及临床诊断;健康人8例,均为本室工作人员。

2 抗原 取羊源细粒棘球蚴液,用40%饱和硫酸铵盐析纯化。蛋白含量3.9 mg/ml。

3 试剂 羊抗人IgA过氧化物酶系上海生物制品研究所产品;羊抗人IgG过氧化物酶系兰州生物制品研究所产品。

4 方法

4.1 采样 取清洁青霉素小瓶,采集2 ml以上唾液低温冻存。采样前0.5 h禁水和禁食。同时采集血清对照。

4.2 ELISA 参照文献稍作改进^[1,2]。抗原1:100稀释后包被,唾液使用原液上清,酶结合物分别使用羊抗人IgG和IgA。同时作血清ELISA对照,但只使用羊抗人IgG酶结合物,而且血清样本1:100稀释。