

文章编号:1000-7423(2010)-03-0166-06

【论著】

# 用三苯双脒、吡喹酮和青蒿琥酯临床给药方案 治疗感染华支睾吸虫大鼠的研究

薛剑, 徐莉莉, 强慧琴, 张永年, 肖树华\*

**【摘要】** 目的 观察临床应用三苯双脒、青蒿琥酯和吡喹酮的给药方案治疗感染华支睾吸虫大鼠的疗效。方法 将临床试用于治疗华支睾吸虫感染的三苯双脒、青蒿琥酯和吡喹酮剂量用不同种属动物等效剂量换算法换算为大鼠用的剂量,并按临床药物联合用药方案,设置了以下的剂量疗程,即三苯双脒 16 或 32 mg/(kg·d) ×1 d、2 d 和 3 d (bid), 8 或 16 mg/(kg·d) ×3 d; 青蒿琥酯 12 mg/(kg·d) ×3 d (tid) 和 16 mg/(kg·d) ×3 d (bid); 吡喹酮 143 mg/(kg·d) ×2 或 3 d (tid), 143 mg/(kg·d) ×2 d 或 3 d (bid) 和 47.7 或 71.5 mg/(kg·d) ×3 d。151 只大鼠(每鼠灌胃感染华支睾吸虫囊蚴 50 只)分 2 批,第 1 批 79 只大鼠于感染后 5 周分为 13 组,每组 5~6 鼠,其中 6 组单用三苯双脒、青蒿琥酯或吡喹酮治疗,另 7 组用三苯双脒与青蒿琥酯或吡喹酮联合治疗,或吡喹酮与青蒿琥酯联合治疗,余 8 鼠作对照。第 2 批 72 只大鼠于感染后 6 周,分为 13 组(每组 5 只),其中 7 组和 6 组分别用三苯双脒和吡喹酮的不同剂量疗程治疗,余 7 鼠作对照。于治疗结束后 2 周剖杀小鼠,收集胆管和肝组织内的华支睾吸虫,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)进行分析。**结果** 第 1 批试验中,三苯双脒 16 或 32 mg/(kg·d) ×3 d (bid), 吡喹酮 143 mg/(kg·d) ×3 d (tid) 或 143 mg/(kg·d) ×3 d (bid) 各治疗组的平均虫数均明显低于对照组( $P < 0.01$ ),减虫率为 94.2%~96.0%。感染大鼠用青蒿琥酯 12 mg/(kg·d) ×3 d (tid) 治疗无效,而 16 mg/(kg·d) ×3 d (bid) 则有 57.2% 的减虫率,其平均虫数明显低于对照组( $P < 0.05$ )。三苯双脒 16 或 32 mg/(kg·d) ×3 d (bid) 与吡喹酮 143 mg/(kg·d) ×3 d (bid), 或与青蒿琥酯 16 mg/(kg·d) ×3 d (bid) 联合治疗组,各组平均虫数均显著少于对照组( $P < 0.01$ ),减虫率为 94.2%~99.4%,即联合治疗的疗效与三苯双脒和吡喹酮单用组相仿,但显著高于青蒿琥酯单用组。吡喹酮 143 mg/(kg·d) ×3 d (tid) 与青蒿琥酯 12 mg/(kg·d) ×3 d (tid), 或吡喹酮 143 mg/(kg·d) ×3 d (bid) 与青蒿琥酯 16 mg/(kg·d) ×3 d (bid) 联合治疗组的减虫率达 93.6%~100%。第 2 批试验中,三苯双脒 16 或 32 mg/(kg·d) ×2 d 和 3 d (bid) 治疗组的平均虫数间差异无统计学意义( $P < 0.05$ ),减虫率为 86.5%~95.1%,而三苯双脒 32 mg/(kg·d) ×1 d (bid) 治疗组,减虫率仅为 73.0%,但 8 或 16 mg/(kg·d) ×3 d (qd) 的减虫率为 88.3%~92.6%,吡喹酮 143 mg/(kg·d) ×3 d (tid) 治疗组的减虫率为 96.9%,若同剂量给药 2 d 的减虫率降至 63.2%,而 47.7 mg/(kg·d) ×3 d (qd) 则无效;吡喹酮 143 mg/(kg·d) ×2 d 和 3 d (bid) 的减虫率相仿,达 87.7~95.1%,若同剂量每日顿服,连服 3 d 则无效。**结论** 以人用的三苯双脒、吡喹酮和青蒿琥酯的剂量换算为大鼠用的剂量,并按临床用的疗程治疗感染华支睾吸虫的大鼠,除青蒿琥酯外,均有很好的治疗效果,其中三苯双脒的疗程可由 3 d 缩减为 2 d。由于单用三苯双脒和吡喹酮已有很高的疗效,故它们之间以及和青蒿琥酯的联合治疗不易显现增效作用。

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

中图分类号: R383.22 文献标识码: A

## Treatment of Rats Infected with *Clonorchis sinensis* Using Clinical Administration Regimens of Tribendimidine, Praziquantel and Artesunate

XUE Jian, XU Li-li, QIANG Hui-qin, ZHANG Yong-nian, XIAO Shu-hua\*

(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 evaluate the efficacy in treatment of *Clonorchis sinensis*-infected rats using the administration regimens of tribendimidine, artesunate and praziquantel applied in clinical treatment of clonorchiasis. **Methods** The

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: shxiao4@hotmail.com

doses of tribendimidine, artesunate and praziquantel used in clinical treatment of clonorchiasis were converted to the doses used in rats by the method of equal effective dose conversion among different animals, while the administration regimens of the drugs were designed basing on the regimens used in clinical trials. Thus, the following dose schedules were set up, i.e., tribendimidine 16 or 32 mg/(kg·d)×1, 2 or 3 d (bid), 8 or 16 mg/(kg·d)×3 d; artesunate 12 mg/(kg·d)×3 d (tid) and 16 mg/(kg·d)×3 d (bid); praziquantel 143 mg/(kg·d)×2 or 3 d (tid), 143 mg/(kg·d)×2 or 3 d (bid), 47.7 or 71.5 mg/(kg·d)×3 d. 151 rats were divided into 2 batches and each rat was infected orally with 50 metacercariae of *C. sinensis*. In the first batch of test, 79 rats were divided into 13 groups of 5–6 rats 5 weeks post-infection. Among them 6 groups were treated orally only with tribendimidine, artesunate or praziquantel, while other 7 groups were treated with tribendimidine combined with artesunate or praziquantel, or praziquantel combined with artesunate. The remaining 8 untreated rats served as control. In the second batch of test, 72 rats were divided into 13 groups of 5 rats. Among them, 7 and 6 groups were treated with tribendimidine and praziquantel, respectively, 6 weeks post-infection. The remaining 8 untreated rats served as control. Rats were sacrificed 14 days post-treatment, worms were recovered from the bile duct and the liver tissue. The mean worm reduction rate was calculated and compared among the groups by non-parametric method (Mann-Whitney test). **Results** In the first batch of test, the mean worm burdens in rats infected with *C. sinensis* and treated orally with tribendimidine 16 or 32 mg/(kg·d)×3 d (bid), praziquantel 143 mg/(kg·d)×3 d (tid), or 143 mg/(kg·d)×3 d (bid) were significantly lower than that of the control ( $P < 0.01$ ) with mean worm burden reductions of 94.2%–96.0%. No efficacy was seen when infected rats were treated orally with artesunate 12 mg/(kg·d)×3 d (tid). But in those treated with artesunate 16 mg/(kg·d)×3 d (bid), the mean worm burden was significantly lower than that of the control ( $P < 0.05$ ) with a mean worm reduction of 57.2%. In combined treatment, the infected rats treated with tribendimidine 16 or 32 mg/(kg·d)×3 d (bid) in combination with praziquantel 143 mg/(kg·d)×3 d (bid) or artesunate 16 mg/(kg·d)×3 d (bid), the difference of mean worm burden between each combined treatment group and control group was statistically significant ( $P < 0.01$ ) with mean worm reductions of 94.2%–99.4% which revealed that the worm reduction rate in combined treatment group was similar to the corresponding group treated with tribendimidine or praziquantel alone, but significantly higher than that of the group treated with artesunate alone. In infected rats treated with praziquantel 143 mg/(kg·d)×3 d (tid) plus artesunate 12 mg/(kg·d)×3 d (tid) or praziquantel 143 mg/(kg·d)×3 d (bid) plus artesunate 16 mg/(kg·d)×3 d (bid), the mean worm burden reductions were 93.6%–100%. In the second batch of test, the efficacy of tribendimidine obtained from infected rats treated with the drug 16 or 32 mg/(kg·d)×2 d (bid) and 3 d (bid), the difference of mean worm burdens between them was not statistically significant with mean worm reductions of 86.5%–95.1%. When rats were treated with tribendimidine 32 mg/(kg·d)×1 d (bid), the mean worm reduction was 73.0%, while the dose of the drug was given to the rats at 8 or 16 mg/kg daily for 3 days the mean worm reduction rates were 88.3%–92.6%. Treatment of praziquantel 143 mg/(kg·d)×3 d (tid) resulted in a worm reduction of 96.9%, if the treatment course reduced to 2 d, the rate was 63.2%. Similar results were obtained in rats treated with praziquantel 143 mg/(kg·d)×2 d (bid) and 3 d (bid). Finally, administration of praziquantel at a daily dose of 47.7 or 71.5 mg/kg for 3 d exhibited no effect against *C. sinensis*. **Conclusion** When the dose schedules of tribendimidine, artesunate and praziquantel used in humans are converted to the doses for use in rats, tribendimidine and praziquantel exhibit satisfactory effect against *C. sinensis*, but artesunate shows no or less effect; the treatment course of tribendimidine can be reduced from 3 d to 2 d. Since tribendimidine and praziquantel used alone have endorsed high efficacy against *C. sinensis* in rats, combinations among the 3 drugs do not show better effect.

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

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

第二次全国人体寄生虫病分布调查 (2002–2004 年) 发现华支睾吸虫感染率明显上升, 估算全国华支睾吸虫感染人数达 1 249 万<sup>[1]</sup>, 华支睾吸虫病已成为严重威胁我国人民身体健康的重要食源性寄生虫病。目前治疗华支睾吸虫感染的药物仅有吡喹酮, 根据世界卫生组织推荐, 吡喹酮的剂量为 25 mg/kg (tid), 连服 2 d<sup>[2]</sup>。该疗法虽然对华支睾吸虫感染有很高的治愈率,

但因剂量大和服药次数多, 在大规模群体治疗中应用有一定难度, 故亟需发展新的抗华支睾吸虫药物。近年来作者通过一系列实验研究, 观察到抗肠道蠕虫新药三苯双脒和抗疟药蒿甲醚、青蒿琥酯对感染华支睾吸虫的大鼠均有很好的疗效<sup>[3–7]</sup>, 特别是三苯双脒不仅对华支睾吸虫成虫有效, 对童虫亦有很好的杀灭作用<sup>[5]</sup>, 比较试验证实三苯双脒抗大鼠和仓鼠华支睾吸

虫感染的疗效优于吡喹酮。应用扫描电镜观察的结果表明,三苯双脒、蒿甲醚和吡喹酮都可引起华支睾吸虫皮层和吸盘的严重损害,但损害的类型有所差异,提示它们的抗虫作用机制有所不同,从而为它们之间的联合治疗提供了依据<sup>[7-10]</sup>。初步试验结果表明,这几种药物相互联合治疗均有明显的增效作用<sup>[6]</sup>。

虽然动物试验为临床试用三苯双脒和吡喹酮或青蒿素类药物联合治疗华支睾吸虫感染提供了依据,但将动物实验的结果应用于临床尚需经历一个剂量和疗程的探索过程。尽管在实验研究中,上述各药所用的剂量都较小,但若按不同种属动物等效剂量换算为人用的顿服剂量,则均大于各药的临床现用剂量,这显然难以在临床试用。必须采用与临床可能应用的剂量疗程,才有实际的参考意义。本研究观察参照临床试用三苯双脒、青蒿琥酯和吡喹酮单用和联合应用治疗华支睾吸虫患者的剂量疗程,并用以实验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

感染华支睾吸虫囊蚴的麦穗鱼采自广西横县华支睾吸虫病流行区,取鱼肉,2%胃蛋白酶(美国 Amresco 产品,批号为 09251317,酶活力为 3 000~3 500 NFU/mg) 消化液消化 8~10 h 后分离华支睾吸虫囊蚴,生理盐水洗涤 4~5 次,取沉淀,镜下计数,备用。

### 2 动物

151 只雄性 SD 大鼠(清洁级),体重 80~100 g,购自中国科学院上海实验动物中心(动物许可证 SCXK(沪)2003-003),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,青蒿琥酯(AS,批号为 021205)为桂林制药股份有限公司产品,吡喹酮(PZQ,批号为 871212)购自上海第六制药厂。上述药物均用 7% 吐温-80 和 3% 乙醇配制成混悬液,浓度分别为三苯双脒 8~16 g/L,吡喹酮 47.7~71.5 g/L 和青蒿琥酯 4~8 g/L,灌服容量均为 10 ml/kg。

### 4 剂量及治疗分组

4.1 剂量换算 临床试用的三苯双脒总剂量为 10 mg/kg 和 20 mg/kg,均分 6 剂,每天 2 剂,分 3 d 服;青蒿琥酯的总剂量为 7.5 mg/kg 和 10 mg/kg,前者均分 9 剂,每天 3 剂,分 3 d 服,后者均分 6 剂,

每天 2 剂,分 3 d 服;吡喹酮的总剂量为 90 mg/kg,均分 9 剂,每天 3 剂,分 3 d 服,或均分 6 剂,分 3 d 服。联合用药是将 2 种单用药物同时给服。根据不同种属动物等效剂量换算公式计算<sup>[11]</sup>,大鼠服用的每剂三苯双脒剂量为 8 mg/kg 和 16 mg/kg,青蒿琥酯为 4 mg/kg 和 8 mg/kg,吡喹酮为 47.7 mg/kg 和 71.5 mg/kg。  
4.2 大鼠用单药或两药联用剂量的设置 参照上述各药人用剂量换算为大鼠的剂量及两药联用的给药方案,在大鼠试验中设计了以下各药单用和两药联用的剂量疗程(表 1)。

表 1 感染华支睾吸虫大鼠用三苯双脒、吡喹酮和青蒿琥酯的治疗剂量方案  
Table 1 The dose regimen of tribendimidine (TBD), artesunate (AS) and praziquantel (PZQ) used in treatment of rats infected with *Clonorchis sinensis*

药名 Drug name	给药方案 Drug administration regimen
三苯双脒 TBD	16 mg/(kg·d) × 2 d (bid), × 3 d (bid) 32 mg/(kg·d) × 1 d (bid), × 2 d (bid), × 3 d (bid) 8 或 16 mg/(kg·d) × 3 d (qd)
吡喹酮 PZQ	143 mg/(kg·d) × 2 d (tid), × 3 d (tid) 47.7 或 71.5 mg/(kg·d) × 3 d (qd) 143 mg/(kg·d) × 2 d (bid), × 3 d (bid)
青蒿琥酯 AS	12 mg/(kg·d) × 3 d (tid) 16 mg/(kg·d) × 3 d (bid)
TBD+PZQ	16 mg/(kg·d) × 3d (bid) + 143 mg/(kg·d) × 3 d (bid)
TBD+PZQ	32 mg/(kg·d) × 3d (bid) + 143 mg/(kg·d) × 3 d (bid)
TBD+PZQ	2 mg/(kg·d) × 2d (bid) + 143 mg/(kg·d) × 2 d (bid)
TBD+AS	16 mg/(kg·d) × 3d (bid) + 16 mg/(kg·d) × 3 d (bid)
TBD+AS	32 mg/(kg·d) × 3d (bid) + 16 mg/(kg·d) × 3 d (bid)
PZQ+AS	143 mg/(kg·d) × 3d (tid) + 12 mg/(kg·d) × 3 d (tid)
PZQ+AS	143 mg/(kg·d) × 3d (bid) + 16 mg/(kg·d) × 3 d (bid)

4.3 治疗分组 大鼠 151 只(每鼠灌胃感染华支睾吸虫囊蚴 50 只)分 2 批,第 1 批 79 只大鼠于感染后 5 周分 13 组,每组 5~6 只,其中 6 组单用三苯双脒、青蒿琥酯或吡喹酮治疗,另 7 组用三苯双脒与青蒿琥酯或吡喹酮联合治疗,或吡喹酮与青蒿琥酯联合治疗,余 8 鼠作对照。第 2 批 72 只大鼠于感染后 6 周,分 13 组(每组 5 只),其中有 7 组和 6 组分别用三苯双脒和吡喹酮的不同剂量疗程治疗,余 7 鼠作对照。

### 5 疗效观察

各鼠于治疗结束后 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,再将肝脏撕碎收集残留的虫体并计数。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 软件进行统计学分析, 计算各组的平均虫数和标准差, 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 联合用药治疗

第 1 批试验中, 感染华支睾吸虫大鼠用三苯双脒 [16 或 32 mg/(kg·d)×3 d(bid)], 吡喹酮 [143 mg/(kg·d)×3 d (tid), 或 143 mg/(kg·d)×3 d (bid)] 治疗的各组平均虫数均明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 减虫率为 94.2%~96.0%, 且有部分大鼠被治愈。但青蒿琥酯 [12 mg/(kg·d)×3 d(tid)] 治疗则无效, 而剂量疗程为 16 mg/(kg·d)×3 d(bid) 则有 57.2% 的减虫率, 其平均虫数明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 5 鼠中有 2 鼠被治愈。

用三苯双脒 [16 mg/(kg·d)×3 d(bid)] 与吡喹酮 [143 mg/(kg·d)×3 d (bid)] 联合治疗, 其平均虫数与两药单用组的相仿, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但受治的 6 鼠中有 5 鼠被治愈。在上述联合治疗中, 将三苯双脒的剂量用 32 mg/kg 取代, 其平均虫数与两药单用组无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 但无治愈鼠, 各鼠残留 1~3 条虫; 若将联合治疗的疗程由 3 d 减至 2 d, 其平均虫数无明显差异, 受治 6 鼠中有 3 鼠被治愈。三苯双脒 [16 mg/(kg·d)×3 d(bid) 或 32 mg/(kg·d)×3 d (bid)] 分别与青蒿琥酯 [16 mg/(kg·d)×3 d(bid)] 联合治疗组的减虫率同为 98%, 其平均虫数与三苯双脒单用 2 组的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但显著少于青蒿琥酯单用组 ( $P < 0.01$ ), 在各组受治的 6 鼠中各有 5 鼠和 4 鼠被治愈。吡喹酮 [143 mg/(kg·d)×3 d

(tid)] 与青蒿琥酯 [12 mg/(kg·d)×3 d(tid)] 联合治疗组, 受治的 5 鼠均被治愈。若用吡喹酮 [143 mg/(kg·d)×3 d(bid)] 与青蒿琥酯 [16 mg/(kg·d)×3 d(bid)] 联合治疗, 其平均虫数与吡喹酮单用组的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但明显少于青蒿琥酯单用组 ( $P < 0.01$ ), 受治 6 鼠中有 3 鼠被治愈(表 2)。

### 2 单药治疗

感染华支睾吸虫的大鼠用三苯双脒 7 种剂量疗程治疗, 各组的平均虫数与对照组相比, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 减虫率为 73.0%~95.1%。感染大鼠每天灌服三苯双脒 [16 mg/(kg·d) (bid)] 连服 2 d 和 3 d, 或每日顿服三苯双脒 (8 mg/kg), 连服 3 d, 各组间的平均虫数差异皆无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。灌服三苯双脒 [32 mg/(kg·d) (bid)] 连服 2 d 和 3 d, 或每日顿服三苯双脒 16 mg/kg, 连服 3 d 的结果与上述相仿, 但灌服三苯双脒 [32 mg/(kg·d)×1 d(bid)] 组的平均虫数与其他 3 组的差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。吡喹酮 [143 mg/(kg·d)×2 d(tid) 和 143 mg/(kg·d)×3 d(tid)] 灌服治疗感染大鼠, 其平均虫数显著少于对照组 ( $P < 0.01$ ), 减虫率分别为 63.2% 和 96.9%, 但后者的平均虫数亦显著少于前者 ( $P < 0.01$ )。若感染大鼠每日顿服吡喹酮 47.7 mg/kg, 连服 3 d, 其平均虫数与对照组无差异 ( $P > 0.05$ )。感染大鼠每天服吡喹酮 [143 mg/(kg·d) (bid)], 连服 2 d 及 3 d 的平均虫数显著少于对照组 ( $P < 0.01$ ), 减虫率分别为 87.7% 和 95.1%, 而且此 2 组间的平均虫数差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 但每日顿服吡喹酮 71.5 mg/kg, 连服 3 d, 其平均虫数与对照组的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (表 3)。

表 2 三苯双脒, 青蒿琥酯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) and praziquantel (PZQ) in the treatment of rats infected with *Clonorchis sinensis*

组别 Group	试验大鼠数 No. rats	治愈大鼠数 No. rats cured	平均虫荷 Mean worm burden	减虫率 Worm reduction (%)
对照 Control	8	0	34.6±2.8	
三苯双脒 TBD				
16 mg/(kg·d) × 3 d (bid)	5	1	1.6±1.4 <sup>a</sup>	95.4
32 mg/(kg·d) × 3 d (bid)	5	3	2.0±3.5 <sup>a</sup>	94.2
吡喹酮 PZQ				
143 mg/(kg·d) × 3 d (tid)	5	3	1.4±2.0 <sup>a</sup>	96.0
143 mg/(kg·d) × 3 d (bid)	5	3	1.8±3.1 <sup>a</sup>	94.8
青蒿琥酯 AS				
12 mg/(kg·d) × 3 d (tid)	5	0	44.0±26.0 <sup>a</sup>	-
16 mg/(kg·d) × 3 d (bid)	5	2	14.8±14.3 <sup>b</sup>	57.2
TBD+PZQ				
16 mg/(kg·d) × 3 d (bid) + 143 mg/(kg·d) × 3d (bid)	6	5	0.2±0.4 <sup>a</sup>	99.4
32 mg/(kg·d) × 3 d (bid) + 143 mg/(kg·d) × 3d (bid)	6	0	2.0±0.9 <sup>a</sup>	94.2
32 mg/(kg·d) × 2 d (bid) + 143 mg/(kg·d) × 2d (bid)	6	3	0.7±0.7 <sup>a</sup>	98.0
TBD+AS				
16 mg/(kg·d) × 3 d (bid) + 16 mg/(kg·d) × 3d (bid)	6	5	0.7±1.5 <sup>a</sup>	98.0
32 mg/(kg·d) × 3 d (bid) + 16 mg/(kg·d) × 3d (bid)	6	4	0.7±1.1 <sup>a</sup>	98.0
PZQ+AS				
143 mg/(kg·d) × 3 d (tid) + 12 mg/(kg·d) × 3d (tid)	5	5	0 <sup>a</sup>	100
143 mg/(kg·d) × 3 d (bid) + 16 mg/(kg·d) × 3d (bid)	6	3	2.2±2.3 <sup>a</sup>	93.6

注: 与对照组相比, a  $P < 0.01$ , b  $P < 0.05$ , c  $P > 0.05$ 。Note: vs control, a  $P < 0.01$ , b  $P < 0.05$ , c  $P > 0.05$ .

表 3 感染华支睾吸虫大鼠用三苯双脒和吡喹酮不同剂量疗程治疗的疗效  
Table 3 Effect of tribendimidine (TBD) and praziquantel (PZQ) administered orally to *Clonorchis sinensis*-infected rats with various dose schedules

组别 Group	试验大鼠数 No. mice	治愈大鼠数 No. mice cured	平均虫荷 Mean worm burden	减虫率 Worm Reduction(%)	
对照 Control	8		32.5±4.2	-	
三苯双脒 TBD	16 mg/(kg·d) × 3 d (bid)	5	2.0±3.0 <sup>a</sup>	93.8	
	16 mg/(kg·d) × 2 d (bid)	5	4.4±5.0 <sup>a</sup>	86.5	
	8 mg/(kg·d) × 3 d (qd)	5	3.2±2.2 <sup>a</sup>	90.2	
	32 mg/(kg·d) × 3 d (bid)	5	1.6±1.4 <sup>a</sup>	95.1	
	32 mg/(kg·d) × 2 d (bid)	5	2.4±2.6 <sup>a</sup>	92.6	
	32 mg/(kg·d) × 1 d (bid)	5	8.8±1.7 <sup>a</sup>	73.0	
	16 mg/(kg·d) × 3 d (qd)	5	1	3.8±2.0 <sup>a</sup>	88.3
吡喹酮 PZQ	143 mg/(kg·d) × 3 d (tid)	5	1.0±0.9 <sup>a</sup>	96.9	
	143 mg/(kg·d) × 2 d (tid)	5	12.0±5.5 <sup>a</sup>	63.2	
	47.7 mg/(kg·d) × 3 d (qd)	5	24.0±13.1 <sup>b</sup>	26.4	
	143 mg/(kg·d) × 3 d (bid)	5	1.6±2.1 <sup>a</sup>	95.1	
	143 mg/(kg·d) × 2 d (bid)	5	4.0±3.5 <sup>a</sup>	87.7	
	71.5 mg/(kg·d) × 3 d (qd)	4	0	26.0±4.6 <sup>b</sup>	20.0

注：与对照组相比，a  $P < 0.01$ , b  $P > 0.05$ 。Note: vs control, a  $P < 0.01$ , b  $P > 0.05$ 。

## 讨 论

为使华支睾吸虫实验治疗中所用的药物剂量接近临床实际，本研究参照临床试用三苯双脒、青蒿琥酯和吡喹酮单用和联合用药治疗的剂量，按不同种属动物等效剂量换算法，将人用剂量换算为大鼠的治疗剂量，并按临床的给药方案加以调整进行治疗。从人用剂量换算为大鼠用的剂量，都较以前大鼠实验中所用过的三苯双脒、青蒿琥酯和吡喹酮的顿服剂量为低，其中，三苯双脒的剂量为其治愈感染大鼠剂量的 1/18~1/37，青蒿琥酯为 1/9~1/18，而吡喹酮为 1/5~1/7<sup>[4-6,12]</sup>。

最初，根据人用剂量换算的大鼠剂量及人用的疗程进行联合治疗时，观察到用三苯双脒和吡喹酮的 2 种剂量疗程灌服治疗感染华支睾吸虫的大鼠均获约 95% 的减虫率，并有部分大鼠被治愈。但用青蒿琥酯小剂量 12 mg/(kg·d)×3 d(tid) 治疗则无效，而 16 mg/(kg·d)×3 d(bid) 的疗效亦差，表明青蒿琥酯按人用剂量换算为大鼠剂量，并用以治疗感染大鼠的疗效差或无效。由于单用三苯双脒和吡喹酮治疗已有很好的抗华支睾吸虫作用，故 2 种药物联合治疗的增效作用不明显。三苯双脒或吡喹酮与青蒿琥酯联合治疗也都有很高的疗效，与三苯双脒和吡喹酮单用组相仿，但痊愈鼠数较多，个别组实验鼠甚至被全部治愈。由于青蒿琥酯单用组无效或疗效差，故痊愈鼠数增多是否青蒿琥酯的联用有关尚待判定。

根据以上所述，除青蒿琥酯外，三苯双脒和吡喹酮单用都有很好的抗华支睾吸虫作用，而联合用药的增

效作用并不明显，故又再次观察上述 2 种药物单用的剂量与疗程对疗效的影响。结果表明，三苯双脒 16 或 32 mg/(kg·d)×2 或 3 d (bid) 均有较好的疗效，而疗程为 1 d 的则明显降低，但该剂量每日顿服，连给 3 d 亦有较好的治疗效果，表明每天用三苯双脒较小剂量单剂治疗时，适当的疗程是必要的。与三苯双脒不同，在所用的吡喹酮剂量疗程由 3 d 减至 2 d，疗效即明显降低，若每日顿服，连给 3 d 则无效。这可能与用吡喹酮治疗大鼠的华支睾吸虫感染时需有较高的起始有效剂量有关<sup>[6]</sup>。本次试验结果显示，临床试用三苯双脒总剂量为 10 或 20 mg/kg，均分 6 剂的 3 d 疗法可考虑试用 2 d 疗法，而用吡喹酮总剂量为 90 mg/kg，均分 9 剂的 3 d 疗法则不宜缩短疗程。

致谢 广西壮族自治区疾病预防控制中心张鸿满教授提供临床试用三苯双脒、吡喹酮和青蒿琥酯等治疗华支睾吸虫病的单药和两药联合治疗的方案，特致谢忱。

## 参 考 文 献

- [1] 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): 332-339.)
- [2] WHO Study Group on the Control of Foodborne Trematode Infections. Control of foodborne trematode infections. Report of a WHO study group[R]. WHO Technical Report Series 849, World Health Organization, Geneva, 1995: 1-157.
- [3] Chen RX, Qu ZQ, Zeng MA, et al. Effects of qinghaosu and its derivatives on *Clonorchis sinensis* in rats[J]. Chin Pharm Bull, 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.)

[4] 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.

[5] 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.

[6] Xiao SH, Xue J, Tanner M, *et al.* Effect of tribendimidine, artesunate, artemether and praziquantel, administered orally at single, multiple or combined doses, to rats infected with *Clonorchis sinensis*[J]. *Chin J Parasitol Parasit Dis*, 2008, 26(5): 321-326 (in Chinese)  
(肖树华, 薛剑, Tanner M, 等. 三苯双脒、青蒿琥酯、蒿甲醚和吡喹酮单剂、多剂或合并治疗大鼠华支睾吸虫感染的实验研究[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2008, 26(5): 321-326.)

[7] Xue J, Xu LL, Qizng HQ, *et al.* Therapeutic effect of tribendimidine, artesunate and praziquantel administered to hamsters infected with *Clonorchis sinensis* [J]. *Chin J Parasitol Parasit Dis*, 2009, 27(3): 215-218.

[8] Xiao SH, Keiser J, Xue J, *et al.* Effect of single-dose oral artemether and tribendimidine on the tegument of adult *Clonorchis sinensis* in rats[J]. *Parasitol Res*, 2009, 104(3): 533-541.

[9] 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 Univ*, 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.)

[10] 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*, 1988, 6(2): 123-125.)

[11] Huang JH, Huang XH, Chen ZY, *et al.* Dose conversion among different animals and healthy volunteers in pharmacological study [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2004, 9(9): 1069-1072. (in Chinese)  
(黄继汉, 黄晓晖, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9(9): 1069-1072.)

[12] Xiao SH, Xue J, Xu LL, *et al.* The *in vitro* and *in vivo* effect of tribendimidine and its metabolites against *Clonorchis sinensis* [J]. *Parasitol Res*, 2009, 5(6): 1497-1507.  
(收稿日期: 2009-09-10 编辑: 衣凤芸)

文章编号: 1000-7423(2010)-03-0171-02

## 【病例报告】

# 疑似精索细粒棘球蚴病 2 例

吕生芳, 毛学英, 孔海超

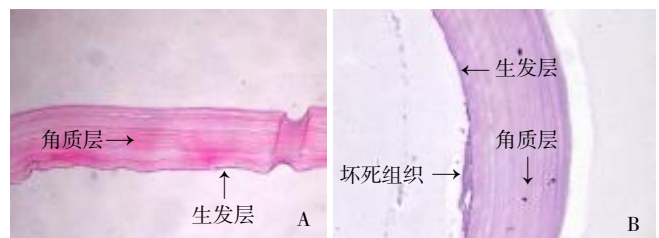
中图分类号: R532.32 文献标识码: D

2003-2008 年甘肃省金昌市第一人民医院普外科收治疑似精索细粒棘球蚴病 2 例, 现报告如下。

### 1 病例资料

病例 1, 男, 42 岁, 牧民, 裕固族, 甘肃省肃南县人。因腹股沟区肿物 1 年, 以左侧精索鞘膜积液于 2003 年 11 月 5 日入院。查体: 左侧精索可及肿物, 无压痛, 压之肿物不消失, 有囊性感, 双侧睾丸正常。B 超检查: 左侧精索见 3 cm×2 cm×1.5 cm 的液性暗区, 提示左精索鞘膜积液。血常规检查: 白细胞 5.5×10<sup>9</sup>/L, 中性粒细胞 56.5%, 血红蛋白 12.5 g/L, 淋巴细胞比率 38.0%, 未计数嗜酸粒细胞。诊断为左精索鞘膜积液。11 月 7 日行手术治疗, 左侧精索见直径约 3 cm 的囊性肿物, 切开鞘膜后发现囊肿部位的鞘膜较厚, 并见白色粉皮样囊壁, 疑为细粒棘球蚴。囊肿周围用 10% 盐水纱布保护, 穿刺抽出清亮液体 3 ml, 未做囊内液原头节检查。囊内注入 10% 盐水杀灭原头节, 完整取出内囊, 外囊壁以 10% 盐水纱布反复擦拭杀灭残存的原头节。病理学检查: 送检囊壁内层为较薄的生发层, 内衬多层生发上皮, 外层为较厚的角质层, 角质层为红染平行

排列的板层样结构(图 1A), 为左侧精索细粒棘球蚴囊壁。术后静脉滴注头孢唑啉钠(2.0 g/次×7 d, 2 次/d), 口服阿苯达唑(200 mg/次×7 d, 2 次/d), 痊愈出院, 出院后继续服用阿苯达唑 200 mg/次, 2 次/d, 共 1 个月。



A: 病例 1; B: 病例 2。

图 1 棘球蚴内囊病理切片图(苏木精-伊红染色, ×40)

病例 2, 男, 47 岁, 牧民, 甘肃省肃南县皇城區人。右侧腹股沟区肿物 6 个月, 疼痛发热 5 d 于 2008 年 4 月 2 日来我院就诊, 以腹股沟区肿物入院。体检: 体温 37.4 ℃, 右侧腹股沟区可及肿物, 局部压痛, 睾丸正常。B 超检查: 右侧腹股沟