

阿苯达唑壳聚糖微球抗小鼠细粒棘球蚴 药效实验研究

梁闻, 王新春, 吴向未, 张示杰, 孙红, 马欣, 彭心宇*

【摘要】 目的 观察阿苯达唑壳聚糖微球 (ABZ-CS-MPs) 治疗感染细粒棘球蚴 (*Echinococcus granulosus*) 小鼠的效果。方法 220 只雄性昆明小鼠, 除 20 只作空白对照组外, 其余小鼠各腹腔接种细粒棘球蚴原头节约 5 000 个, 于感染 12 周后将小鼠随机分为感染对照组 ($n=20$)、ABZ-CS-MPs 组、阿苯达唑脂质体 (L-ABZ) 组和阿苯达唑片剂组, 后 3 组按不同治疗剂量 37.5、75.0 和 150.0 mg/(kg·次) 再分为 3 小组 (每组 20 只小鼠), 每鼠灌胃相应剂量药物, 每周 3 次, 每次间隔 1 d。感染对照组不作治疗。各组受治鼠于连续治疗 12 周后处死, 称取各鼠细粒棘球蚴的囊湿重, 计算各组的囊重抑制率。取各组小鼠肝脏进行大体形态观察。HE 染色观察细粒棘球蚴组织病理变化。高效液相色谱法测定小鼠血液和肝组织中阿苯达唑主要代谢产物阿苯达唑亚砜 (ABZSX) 的浓度。结果 ABZ-CS-MPs 组小鼠棘球蚴囊混浊、实变或钙化程度均较其他治疗组明显。各药物治疗组小鼠棘球蚴囊湿重均显著低于感染对照组 [(3.19±2.94) g] ($P<0.05$), ABZ-CS-MPs 组囊湿重 [低剂量至高剂量组分别为 (0.28±0.28)、(0.24±0.22) 和 (0.20±0.19) g] 显著低于阿苯达唑片剂组 [(0.77±0.74)、(0.55±0.42) 和 (0.76±0.35) g] ($P<0.05$)。ABZ-CS-MPs 组小鼠棘球蚴囊重抑制率均为同剂量药物组中最高, 低剂量组到高剂量组分别为 91.1%、92.6% 和 93.7%。HE 染色结果显示, 75.0 mg/(kg·次) ABZ-CS-MPs 组细粒棘球蚴组织 I 和 II 级病理变化的小鼠数量最多 (15/18)。不同剂量 ABZ-CS-MPs 组和 L-ABZ 组细粒棘球蚴组织 I 和 II 级病理变化的小鼠数量均高于同剂量阿苯达唑片剂组 ($P<0.05$)。高效液相色谱法结果显示, 75.0 和 150.0 mg/(kg·次) ABZ-CS-MPs 组小鼠血液中的 ABZSX 浓度 [(0.83±0.39) 和 (0.80±0.50) μg/mL] 显著高于同剂量 L-ABZ 组 [(0.34±0.03) 和 (0.43±0.15) μg/mL] 和阿苯达唑片剂组 [(0.31±0.02) 和 (0.40±0.10) μg/mL] ($P<0.05$); ABZ-CS-MPs 组小鼠肝脏中的 ABZSX 浓度 [低剂量组至高剂量组分别为 (0.33±0.06)、(0.45±0.31) 和 (0.50±0.30) μg/g] 显著高于阿苯达唑片剂治疗组 [(0.04±0.02)、(0.07±0.04) 和 (0.04±0.03) μg/g] ($P<0.05$), 37.5 mg/(kg·次) ABZ-CS-MPs 组 ABZSX 浓度高于同剂量 L-ABZ 组 [(0.14±0.19) μg/g] ($P<0.05$)。结论 阿苯达唑壳聚糖微球可明显抑制小鼠细粒棘球蚴囊湿重, 并提高阿苯达唑主要代谢产物阿苯达唑亚砜在小鼠血液和肝脏中的浓度。

【关键词】 细粒棘球蚴; 阿苯达唑; 壳聚糖微球; 脂质体; 昆明小鼠

中图分类号: R383.33

文献标识码: A

Efficacy of Albendazole Chitosan Microspheres against *Echinococcus granulosus* Infection in Mice

LIANG Wen, WANG Xin-chun, WU Xiang-wei, ZHANG Shi-jie, SUN Hong, MA Xin, PENG Xin-yu*

(Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital, Medical College of Shihezi University, Shihezi 832000, China)

【Abstract】 **Objective** To observe the therapeutic effect of albendazole chitosan microspheres (ABZ-CS-MPs) on cystic echinococcosis in mice. **Methods** Two hundred male Kunming mice were each infected by intraperitoneal inoculation of about 5 000 viable protoscoleces of *Echinococcus granulosus*. Another 20 mice were kept as blank control. After 12 weeks post infection, the mice were randomly divided into four groups named as infection control group ($n=20$), ABZ-CS-MPs group, albendazole liposome (L-ABZ) group, and albendazole tablet group. The latter three treatment groups were then each divided into three subgroups ($n=20$) by given the dose of 37.5, 75.0, and 150.0 mg/kg for three times per week, respectively. After 12 weeks of treatment, all mice were sacrificed. The weight of hydatid cysts was measured and the inhibition rate were calculated. Mouse liver was observed. The histopathological changes of *E. granulosus* were observed by microscopy. The concentration of albendazole sulfoxide in plasma and liver tissues was determined by high-perfor-

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 81260412, 81360453); 新疆生产建设兵团博士资金专项 (No. 2012BB018)

作者单位: 石河子大学医学院第一附属医院肝胆外科, 石河子 832000

* 通讯作者, E-mail: pengxinyu2000@sina.com

mance liquid chromatography. **Results** Compared with the other treatment groups, the turbidity of contained fluid, the consolidation level and calcification level of hydatid cysts in ABZ-CS-MPs group were higher. The average weight of hydatid cysts in each treatment group was lower than that of infection control group [(3.19±2.94) g] ($P<0.05$). The cyst weight in 37.5, 75.0, and 150.0 mg/kg ABZ-CS-MPs group [(0.28±0.28), (0.24±0.22), and (0.20±0.19) g, respectively] was lower than that of albendazole tablet groups [(0.77±0.74), (0.55±0.42), (0.76±0.35) g] ($P<0.05$). Among the same dosage groups, the inhibition rate in ABZ-CS-MPs group (from low to high dosage sub-group: 91.1%, 92.6%, and 93.7%, respectively) was highest. In 75.0 mg/kg ABZ-CS-MPs group, there were 15 mice with class I (degeneration) and II (necrosis) pathological changes of *E. granulosus* hydatid. The number of mice with class I and II pathological changes in each dosage ABZ-CS-MPs sub-group and L-ABZ sub-group was more than that of albendazole tablet group ($P<0.05$). Plasma concentration of albendazole sulfoxide in 75.0 and 150.0 mg/kg ABZ-CS-MPs sub-groups [(0.83±0.39), (0.80±0.5) $\mu\text{g/ml}$] were higher than that of L-ABZ sub-groups [(0.34±0.03), (0.43±0.15) $\mu\text{g/ml}$] and albendazole tablet sub-groups [(0.31±0.02), (0.40±0.10) $\mu\text{g/ml}$] ($P<0.05$). Compared with 37.5, 75.0, and 150.0 mg/kg albendazole tablet sub-groups [(0.04±0.02), (0.07±0.04), (0.04±0.0) $\mu\text{g/g}$], the albendazole sulfoxide concentration in liver tissue was higher in ABZ-CS-MPs sub-groups [(0.33±0.06), (0.45±0.31), (0.50±0.30) $\mu\text{g/g}$] ($P<0.05$). In 37.5 mg/kg dosage sub-group, the albendazole sulfoxide concentration in liver tissue in ABZ-CS-MPs group was higher than that of L-ABZ group [(0.14±0.19) $\mu\text{g/g}$] ($P<0.05$). **Conclusion** ABZ-CS-MPs can reduce the weight of hydatid cyst and increase the concentration of albendazole sulfoxide in plasma and liver tissue of mice.

【Key words】 *Echinococcus granulosus*; Albendazole; Chitosan microsphere; Liposome; Kunming mouse

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81260412, 81360453) and Special Fund for Doctor from the Xinjiang Production and Construction Corps (No. 2012BB018)

* Corresponding author, E-mail: pengxinyu2000@sina.com

棘球蚴病是由棘球绦虫的幼虫感染引起的一种人兽共患病。棘球绦虫的成虫主要寄生于犬类，其虫卵具有较高传播性。当人误食棘球绦虫卵而引起感染后患棘球蚴病^[1]。棘球绦虫的幼虫主要寄生在宿主的肝脏和肺部并引起一系列的临床症状^[2]。目前棘球蚴病的治疗以手术为主，但针对不需手术的患者，药物治疗是一种较有效的方法。苯并咪唑类中的阿苯达唑被广泛用于棘球蚴病的治疗^[3,4]，但其不溶于水和大多数有机溶剂，导致阿苯达唑的肠道吸收差，进而引起血药浓度低下，降低了其生物利用度。近年，有研究者利用阿苯达唑和其他药物的联合使用治疗棘球蚴病，取得了一些成果，但其中大部分疗效甚微或仍停留于实验室阶段^[5-7]。因此，寻找一种具有较好疗效的剂型迫在眉睫。

随着生物大分子材料的进一步研究，研究人员发现壳聚糖具有良好的生物黏附性，可生物降解且低毒，以壳聚糖制成的纳米载体可延长药物在吸收部位的保留时间，从而达到缓释的目的^[8]。Thanou 等^[9]和 Schipper 等^[10-12]研究发现，壳聚糖能增强药物透过肠上皮细胞膜的渗透作用，其衍生物三甲基氯化壳聚糖能显著增强中性和阳离子药物通过上皮细胞膜的能力，从而增强药物的生物利用度。目前，壳聚糖已作为药物赋形剂，具有抗酸、抗溃疡、抗菌消炎、促进伤口愈合、降血脂、降胆固醇和抑制肿瘤等作用^[13]。壳聚糖微球作为一种药物载体，已被广泛应用于高血

压药物的缓释等治疗^[14-17]。本实验将阿苯达唑包载于壳聚糖中，制成阿苯达唑壳聚糖微球 (ABZ-CS-MPs)，通过动物实验评价其疗效。

1 材料与方法

1.1 棘球蚴原头节的采集 取感染细粒棘球蚴的绵羊肝脏，无菌抽取囊液，自然沉淀后弃上清，PBS 液反复冲洗 3 次，收集原头节。取 5 μl 原头节悬液，用 0.1% 伊红染液染色后，显微镜下观察原头节存活率在 90% 以上。将原头节悬液浓度调整至 25 000 个/ml，备用。

1.2 主要试剂和仪器 阿苯达唑壳聚糖微球由新疆石河子大学第一附属医院药剂科配制 (包封率 80.0%，载药量为 11.4%)，用蒸馏水配制成不同浓度的混悬液备用。阿苯达唑脂质体 (L-ABZ，批号为 130218，阿苯达唑含量为 10 mg/ml) 购自新疆医科大学第一附属医院。阿苯达唑片剂 (批号为 12060336) 购自中美天津史克制药有限公司，用蒸馏水配制成不同浓度混悬液备用。阿达唑标准品 (批号为 YJ07612-1) 购自中国药品生物制品鉴定所，甲苯咪唑 (批号为 065K0728) 购自美国 Sigma 公司。酸盐缓冲液 (pH 7.4) 为本室配制。高效液相色谱仪 (hp1100 型) 为美国惠普公司产品，漩涡混合器 (XW-80A) 为江苏海门麒麟医用仪器厂产品，台式离心机 (TGL-16C) 为上海安亭科学仪器厂产品。

1.3 方法

1.3.1 动物感染和治疗 雄性昆明小鼠 220 只，体重 (21~24) g，购自石河子大学动物实验中心。小鼠随机均分为 11 组，除空白对照组 (A 组) 20 只小鼠外，每鼠腹腔接种 0.2 ml 原头节混悬液 (约含原头节 5 000 个)。常温、自由饮食条件下饲养 12 周后，感染对照组 (B 组) 不作治疗，C、D、E 组小鼠分别灌胃 ABZ-CS-MPs 37.5、75.0 和 150.0 mg/(kg·次)，F、G、H 组小鼠分别灌胃 L-ABZ 37.5、75.0 和 150.0 mg/(kg·次)，I、J、K 组小鼠分别灌胃阿苯达唑片剂 37.5、75.0 和 150.0 mg/(kg·次)。每周 3 次，每次间隔 1 d。小鼠治疗 12 周后，安乐处死小鼠，取肝脏、血液和棘球蚴组织，-80℃保存。

1.3.2 棘球蚴囊大体观察 取小鼠肝脏组织，大体观察棘球蚴囊形态。

1.3.3 棘球蚴囊称重 称取各鼠细粒棘球蚴的囊湿重，计算各治疗组的囊重抑制率。抑囊率=(感染对照组平均囊湿重-治疗组平均囊湿重)/感染对照组平均囊湿重×100%

1.3.4 苏木素-伊红 (HE) 染色观察棘球蚴组织病理变化 取各组棘球蚴组织，经 10% 甲醛固定，石蜡包埋，二甲苯脱蜡，乙醇梯度脱水后，行苏木精-伊红染色 (HE)，再次乙醇梯度脱水，放入二甲苯后封片，镜下观察其生发层和角质层变化。根据棘球蚴角质层、生发层病理形态改变，以及育囊和原头节发育情况分为 3 级。0 级 (基本正常)：棘球蚴结构基本正常，角质层和生发层清晰，生发层细胞增殖，多数见育囊或芽生结构，育囊内有数量不等的原头节；钙颗粒形态正常。I 级 (变性改变为主)：棘球蚴结构存在，角质层和生发层可辨认，普遍变性肿胀或变薄，部分断裂、塌陷，很少见育囊和原头节。II 级 (坏死改变为主)：棘球蚴结构失常，角质层和生发层普遍变性、分离、断裂、脱落，生发层细胞核固缩、溶解或消失；育囊和原头节少见；偶见钙颗粒，形态模糊；重者角质层、生发层难以辨认或呈现大泡状坏死及纤维组织增生和炎症细胞浸润^[18]。

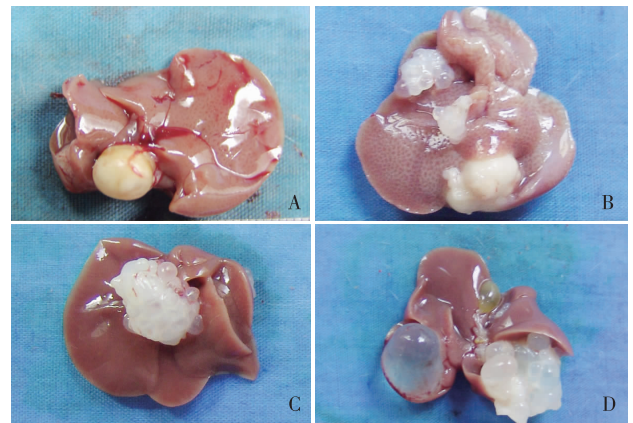
1.3.5 高效液相色谱法测定小鼠血液和肝组织中阿苯达唑代谢产物阿苯达唑亚砷 (ABZSX) 的浓度 ABZSX 标准溶液和甲苯咪唑 (MBZ) 内标应用液的配制以及血液和肝组织样品的处理均参照魏丽红等^[19]的方法。ABZSX 浓度的测定参照文献^[20]的方法。色谱条件：色谱柱为 Waters 14.6 mm×25 cm，流动相为乙腈：水=44：56，柱温为 (28.0±0.5)℃，流速为 0.7 ml/min，检测波长为 292 nm，进样量为 20 μl。

1.4 统计学分析 采用 SPSS11.0 软件对数据进行秩

和检验。检验水平为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各药物治疗组的棘球蚴大体形态 各药物治疗组小鼠肝组织中的棘球蚴，ABZ-CS-MPs 组囊小，数量少，大部分囊内混浊、实变或钙化；L-ABZ 组囊较小，数量少，多数囊内混浊、实变或钙化；阿苯达唑片剂组囊较大，数量多，囊内较混浊，较少实变；感染对照组囊大，数量多，囊内清亮且囊表面张力高，无实变或钙化 (图 1)。



A、B、C：分别为 150.0 mg/kg 的 ABZ-CS-MPs 组、L-ABZ 组、阿苯达唑片剂组；D：感染对照组。

A, B, C: 150.0 mg/kg ABZ-CS-MPs group, L-ABZ group and albendazole tablet group, respectively; D: Infection control group.

图 1 不同药物治疗后小鼠肝脏中细粒棘球蚴形态

Fig. 1 Morphology of *Echinococcus granulosus* hydatid in mouse liver treated with different types of albendazole

2.2 各治疗组的囊重抑制率 治疗期间，各组均有小鼠死亡。存活小鼠的棘球蚴囊称重结果显示，各治疗组小鼠棘球蚴囊湿重均显著低于感染对照组 [(3.19±2.94) g] ($P<0.05$)，ABZ-CS-MPs 组小鼠囊湿重 [低剂量至高剂量组分别为 (0.28±0.28)，(0.24±0.22) 和 (0.20±0.19) g] 显著低于阿苯达唑片剂组 [(0.77±0.74)，(0.55±0.42)，(0.76±0.35) g] ($P<0.05$)。ABZ-CS-MPs 组小鼠棘球蚴囊重抑制率均为同剂量治疗组中最高，分别为 91.1%、92.6% 和 93.7% (表 1)。

2.3 各治疗组的棘球蚴病理变化 HE 染色结果显示，ABZ-CS-MPs 组的棘球蚴组织生发层细胞核变大、部分细胞肿胀，细胞数量少，角质层变薄、断裂或缺失 (图 2A)。L-ABZ 组的棘球蚴组织生发层细胞数量少、细胞肿胀，角质层变薄，有断裂或缺失 (图 2B)；阿苯达唑片剂组的棘球蚴组织生发层细胞数量较多，角质层均匀，成板层结构 (图 2C)。感染对照组的棘球蚴组织生发层细胞数量多、细胞核大小一致，生发层和角质层结构清晰，角质层呈均匀板层结

表 1 各治疗组小鼠棘球蚴囊重抑制率
Table 1 Cyst weight and inhibition rate of *Echinococcus granulosus* in treatment groups

组别 Group	剂量/ mg·kg ⁻¹ Dose/ mg·kg ⁻¹	存活鼠数/只 No. survival mice	囊湿重/g Cyst weight/g	抑囊率/% Inhibition rate/%
空白对照组 Normal control group		15	-	-
感染对照组 Model control group		10	3.19±2.94	-
阿苯达唑壳聚糖微球组 Albendazole chitosan microsphere group	37.5 75.0 150.0	16 18 14	0.28±0.28 0.24±0.22 0.20±0.19	91.1 92.6 93.7
阿苯达唑脂质体组 Albendazole liposome group	37.5 75.0 150.0	10 16 12	0.28±0.20 0.37±0.36 0.22±0.18	91.1 88.3 93.2
阿苯达唑片剂组 Albendazole tablet group	37.5 75.0 150.0	15 14 14	0.77±0.74 0.55±0.42 0.76±0.35	75.7 82.8 76.1

表 2 各治疗组小鼠棘球蚴组织病理变化
Table 2 Pathological changes of *Echinococcus granulosus* in mouse liver

组别 Group mg·kg ⁻¹	剂量/ mg·kg ⁻¹ Dose/ mg·kg ⁻¹	存活鼠 数/只 No. survival mice	各级鼠数 No. mice in each class		
			0 级 Class 0	I 级 Class I	II 级 Class II
空白对照组 Normal control group		15	15	0	0
感染对照组 Infection control group		10	10	0	0
阿苯达唑壳聚糖微球 组 Albendazole chitosan microsphere group	37.5 75.0 150.0	16 18 14	4 3 4	10 13 6	2 2 4
阿苯达唑脂质体组 Albendazole liposome group	37.5 75.0 150.0	10 16 12	3 6 3	5 7 5	2 3 4
阿苯达唑片剂组 Albendazole tablet group	37.5 75.0 150.0	15 14 14	6 7 6	8 7 7	1 0 1

构 (图 2D)。75.0 mg/kg ABZ-CS-MPs 组棘球蚴组织 I 和 II 级病理变化的小鼠数量最多 (15/18)。ABZ-CS-MPs 组和 L-ABZ 组棘球蚴组织 I 和 II 级病理变化的小鼠数量均高于同剂量口服阿苯达唑片剂组 ($P < 0.05$)。各治疗组与对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 2)。

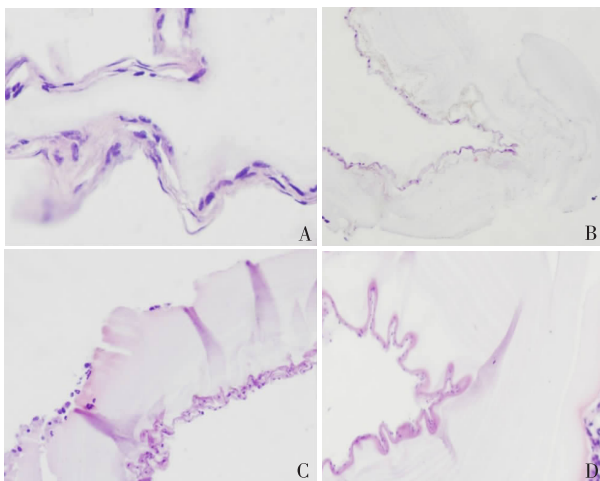


图 2 各治疗组小鼠棘球蚴组织生发层和角质层病理变化 (HE 染色, ×200)
Fig. 2 Pathological changes of germinal layer and laminated layer of *Echinococcus granulosus* in treated mice (HE staining, ×200)

2.4 各治疗组小鼠血液和肝组织中阿苯达唑主要代谢产物 ABZSX 的浓度 高效液相色谱法检测结果显示, 75.0 和 150.0 mg/kg ABZ-CS-MPs 组小鼠血液中的阿苯达唑亚砷浓度 [(0.83±0.39) 和 (0.80±0.50) μg/ml] 显著高于同剂量 L-ABZ 组 [(0.34±0.03) 和 (0.43±0.15) μg/ml] 和阿苯达唑片剂组 [(0.31±0.02) 和 (0.40±0.10) μg/ml] ($P < 0.05$)。ABZ-CS-MPs 组小鼠肝组织中的阿苯达唑亚砷浓度 [低剂量组到高剂量组分别为 (0.33±0.06)、(0.45±0.31) 和 (0.50±0.30) μg/g], 显著高于阿苯达唑片剂组 [(0.04±0.02)、(0.07±0.04) 和 (0.04±0.03) μg/g] ($P < 0.05$), 37.5mg/kg ABZ-CS-MPs 组 ABZSX 浓度高于同剂量 L-ABZ 组 [(0.14±0.19) μg/g] ($P < 0.05$) (表 3)。

表 3 小鼠血液和肝组织中阿苯达唑亚砷的浓度
Table 3 Concentration of albendazole sulfoxide in blood and liver tissue of mice

组别 Group mg·kg ⁻¹	剂量/ mg·kg ⁻¹ Dose/ mg·kg ⁻¹	血液中阿苯达唑亚 砷浓度/μg·ml ⁻¹ Concentration of al- bendazole sulfoxide in blood/μg·ml ⁻¹	肝组织中阿苯达唑 亚砷浓度/μg·g ⁻¹ Concentration of al- bendazole sulfoxide in liver tissue/μg·g ⁻¹
阿苯达唑壳聚糖微 球组 Albendazole chitosan microsphere group	37.5 75.0 150.0	0.26±0.01 0.83±0.39 0.80±0.50	0.33±0.058 0.45±0.31 0.50±0.30
阿苯达唑脂质体组 Albendazole liposome group	37.5 75.0 150.0	0.31±0.03 0.34±0.03 0.43±0.15	0.14±0.19 0.78±0.43 0.63±0.34
阿苯达唑片剂组 Albendazole tablet group	37.5 75.0 150.0	0.28±0.02 0.31±0.02 0.40±0.10	0.04±0.02 0.07±0.04 0.04±0.03

3 讨论

阿苯达唑口服进入体内后, 主要经肝脏的首过效

应降解为 ABZSX 和阿苯达唑砒，而 ABZSX 起主要的抗棘球蚴作用。但阿苯达唑口服吸收差一直是影响其疗效的主要原因。近年来，有研究者通过改良阿苯达唑的剂型以期改善其吸收^[19,21,22]。本实验以壳聚糖为载体制备的阿苯达唑壳聚糖微球经灌胃治疗感染细粒棘球蚴小鼠，结果表明，与阿苯达唑片相比，阿苯达唑壳聚糖微球可严重破坏棘球蚴囊和棘球蚴组织生发层和角质层；阿苯达唑壳聚糖微球可明显提高 ABZSX 在血液和肝脏中的浓度。此外，阿苯达唑壳聚糖微球治疗组小鼠棘球蚴囊湿重明显低于阿苯达唑片剂组，囊抑制率均在 91% 以上，远高于阿苯达唑片剂组。提示由于壳聚糖在体内可自行降解、无毒，阿苯达唑壳聚糖微球进入胃肠道后，随着壳聚糖的吸收，阿苯达唑被缓慢释放，增加了阿苯达唑与胃肠道的接触时间，使进入血液和门静脉系统中的阿苯达唑的浓度增加，大大降低了其以原药形式排出的可能行。因此，与阿苯达唑片相比，阿苯达唑壳聚糖微球可明显提高阿苯达唑的吸收，提高治疗效果。

作为高分子材料，脂质体也已经被用于棘球蚴的治疗。新疆医科大学第一附属医院研制的阿苯达唑脂质体已用于棘球蚴病的治疗^[23]，但其必须储存于 4℃ 条件下且有效期仅为 3 个月，在一定程度上影响治疗效果。本研究中结果显示，阿苯达唑壳聚糖治疗感染细粒棘球蚴小鼠的效果与阿苯达唑脂质体相似，阿苯达唑脂质体组中 ABZSX 在肝脏中的浓度稍高，与张金辉等^[24]、敖其尔等^[25]和魏农农等^[26]的报道一致。但阿苯达唑壳聚糖微球进入胃肠道以后，阿苯达唑和 ABZSX 在血液中可长时间维持较高的药物浓度，以提高阿苯达唑抗棘球蚴的效果，且阿苯达唑壳聚糖微球可在常温下长时间储存。这种优势为处于棘球蚴病高发，但条件较差的基层医院或家庭提供了便利。

综上所述，阿苯达唑壳聚糖微球可明显提高阿苯达唑在胃肠道的吸收，经过一定时间的治疗，可明显提高抗棘球蚴的作用，有望成为一种新型且有效的治疗棘球蚴的药物。

参 考 文 献

[1] Raether W, Hänel H. Epidemiology, clinical manifestatins and diagnosis of zoonotic cestode infections: an update [J]. Parasitol Res, 2003, 91(5): 412-438.

[2] Thomas R. Epidemiology of echinococcosis [J]. Langenbecks Arch Surg, 2003, 388 (4): 209-217.

[3] Davis A, Pawlowski S, Dixon H. Multicentre clinical trials of benzimidazole-carbamates in human echinococcosis [J]. Bull WHO, 1986, 64(3): 383-388.

[4] Davis A, Pawlowski S, Dixon H. Multicentre clinical trials of benzimidazole carbamates in human echinococcosis (phase2) [J]. Bull WHO, 1989, 67(5): 503-508.

[5] 薛剑, 肖树华, 徐莉莉, 等. 三苯双脒和阿苯达唑治疗感染旋毛虫小鼠的疗效观察 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2010, 28(1): 2-11.

[6] 吕海龙, 彭心宇, 张士杰, 等. 阿苯达唑脂质体及槐耳浸膏对小鼠肝细粒棘球蚴感染率影响的实验观察 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2008, 26(5): 361-365.

[7] 张睿, 景涛. 苦参碱和阿苯达唑联合治疗小鼠泡球蚴病的机制探讨 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2006, 24(5): 361-369.

[8] Takeuchi H, Yamamoto H, Kawashima Y. Mucoadhesive nanoparticulate systems for peptide drug delivery [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 47(1): 39-54.

[9] Thanou M, Verhoef JC, Junginger HE. Oral drug absorption enhancement by chitosan and its derivatives [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 52(2): 117-126.

[10] Schipper NG, Vårum KM, Artursson P. Chitosans as absorption enhancers for poorly absorbable drugs. 1: Influence of molecular weight and degree of acetylation on drug transport across human intestinal epithelial (Caco-2) cells [J]. Eur J Pharm Sci, 1999, 8(4): 335-343.

[11] Schipper NG, Olsson S, Hoogstraate JA, et al. Chitosans as absorption enhancers for poorly absorbable drugs. 2: mechanism of absorption enhancement [J]. Pharm Res, 1997, 14(7): 923-929.

[12] Schipper NG, Vårum KM, Stenberg P, et al. Chitosans as absorption enhancers of poorly absorbable drugs. 3: Influence of mucus on absorption enhancement. [J]. Eur J Pharm Sci, 1999; 8(4): 335-343.

[13] Illun L, Watts P, Fisher A N, et al. Intranasal delivery of morphine [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2002, 301(1): 391-400.

[14] Bala YS, Chavidi VP, Prabhakar MN, et al. Biodegradable chitosan-g-poly (methacrylamide) microspheres for controlled release of hypertensive drug [J]. J Polym Environ, 2013, 21(4): 1128-1134.

[15] Fan L, Jin RH, Le XY, et al. Chitosan microspheres for controlled delivery of auxins as agrochemicals [J]. Microchim Acta, 2012, 176(3-4): 381-387.

[16] Zhu X, Zhou D, Guan S, et al. Preparation and characterization of novel multi-core chitosan microspheres for stomach-specific delivery of hydrophilic antibiotics [J]. J Mater Sci Mater Med, 2012, 23(4): 983-990.

[17] Gao JG, Zhang Y, Yu YF, et al. Preparation of chitosan microspheres loading of 3,5-dihydroxy-4-*i*-propylstilbene and *in vitro* release [J]. J Polym Res, 2011, 18(6): 1501-1508.

[18] 刘章锁, 杨文光, 温浩, 等. 阿苯达唑脂质体对泡状棘球蚴作用的病理形态学观察 [J]. 新疆医科大学学报, 2000, 23(4): 291-293.

[19] 魏丽红, 张永军, 陈卫军, 等. 阿苯达唑自微乳释药系统大鼠体内药代动力学的研究 [J]. 农垦医学, 2011, 33 (2): 125-129.

[20] 张永权, 靳龙文. RP-HPLC 法测定阿苯达唑片含量 [J]. 淮海医药, 2009, 27(1): 56-57.

[21] 沙先道, 马燕, 张学农, 等. 阿苯达唑纳米球大鼠体内药理学 [J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(16): 1254-1257.

[22] 樊玉祥, 任伟新, 迪力木拉提·巴吾冬, 等. 阿苯达唑微球肝动脉灌注为小鼠肝泡状棘球蚴病的治疗作用 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2011, 29(6): 415-418.

[23] 李海涛, 柯山, 邵英梅, 等. 阿苯达唑脂质体治疗 66 例人体包虫病的疗效观察 [J]. 地方病通报, 2004, 19(1): 16-19.

[24] 张金辉, 温浩, 栾梅香, 等. 阿苯达唑新剂型抗包虫病的药效学实验研究 [J]. 中国寄生虫病防治杂志, 2003, 16(3): 162-166.

[25] 敖其尔, 温浩, 杨文光. 口服和注射阿苯达唑脂质体治疗小鼠肝及腹腔细粒棘球蚴感染的比较观察 [J]. 地方病通报, 2003, 18 (1): 20-24.

[26] 魏农农, 温浩, 陆彬. 阿苯达唑脂质体在小鼠体内的分布及其药代动力学研究 [J]. 华西药理学杂志, 2002, 17(2): 95-97.

(收稿日期: 2013-11-11 编辑: 张争艳)