维普资讯 http://www.cqvip.com

第21卷 第4期 重庆医科大学学报 Vol.21 No.4
1996 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1996

三氯苯达唑——一种新的抗蠕虫药物

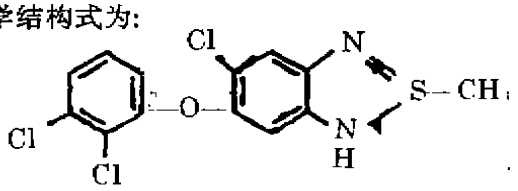
传染病寄生虫病研究所 高劲松 综述 刘约翰 审校

中图分类号 R978-63

三氯苯达唑(Triclabendazole)是新近由瑞士汽巴－嘉基(Ciba－Geigy)制药有限公司生产出的抗蠕虫药物，商品名为肝蛭净(Fasinex)。该药属于苯并咪唑类衍生物，对治疗家畜和人的肝片吸虫各期幼虫和成虫有特效，对肺吸虫病人和实验动物感染也有明显效果。该药与其他抗蠕虫药物比较有三大优点：一用药剂量小，疗程短；二毒副作用小；三对寄生虫幼虫期也有效。自1983年起陆续有该药的研究报告，现将有关的内容综述如下。

1 理化性质

本品化学名称为5－氯－6(2.3—二氯苯氧)－2(甲硫基)苯并咪唑(5－Chloro－6(2.3－dichlorophenoxy)－2(methyl thio)benzimidazole)，分子式$CH_{14}H_9Cl_3N_2OS$，化学结构式为：



分子量359.66，熔点175℃。原药为白色无臭无味粉末、难溶于水(仅0.1ppm)，可溶于甲醇，密度为1.53，在20℃时的挥发压为1.3×10^{12}－Torr[1]。

2 药物动力学

Hennessy等(1987)在绵羊体内观察了三氯苯达唑的分布和代谢过程。将该药10mg/kg灌入绵羊胃内，药物自胃肠道快速吸收，通过门静脉进入肝脏，在肝脏内代谢，以亚砜和砜两种代谢产物出现在血浆中。其中亚砜和砜代谢物在血浆中最大浓度出现时间分别为给药后18h和36h，最大浓度分别为13.3±3.8和13.2±1.8μg/ml。最大浓度出现较慢可能是由于亚砜和砜代谢物能广泛(>99%)而特异地与白蛋白形成非共价结合，白蛋白自肝脏释放有一定速率所致。亚砜代谢物的浓度－时间曲线下面积(AUC)为424±91μgh/ml，而砜代谢物为721±288μgh/ml[2,17]。

胆汁中的药物及代谢物成份较血浆中的成份复杂得多。除极微量的原形药外，还存在多种代谢产物，如亚砜和砜、羟基化三氯苯达唑，羟基化亚砜和砜，以及羟基化代谢物形成的相应的硫酸酯。主要代谢产物是羟基化亚砜硫酸酯，于给药后21h达高峰，其浓度超过40μg/ml，几乎是总结合性代谢产物的一半。而游离的亚砜代谢物也是给药物21h达高峰，但高峰浓度为6.6μg/ml。

三氯苯达唑的代谢产物主要通过胆汁排出。仅占给药剂量6.5%的亚砜和砜代谢产物从尿中被排出体外[2]。

3 作用机理

三氯苯达唑确切的杀虫机理还不很清楚，其代谢产物亚砜和砜被认为是主要的活

维普资讯 http://www.cqvip.com

性物质，但其杀虫谱较窄，目前仅发现对吸虫有效，故杀虫机理同以往的苯并咪唑类药物有明显的区别。Lipkowitz(1991)指出它与其他苯并咪唑类药物在分子结构上有两个不同的地方:其一是分子形状不同：三氯苯达唑亚砜2号位上的基团呈非平面性结构，药物的空间构象表现为U形；而其他广谱苯并咪唑药物2号位上的基团呈偏平结构，药物的空间构象则为L形。所有对药物敏感的蠕虫均具有容纳L形药物的结合位点，可能吸虫兼具L形和U形的药物结合位点，故三氯苯达唑对吸虫有效。其二，三氯苯达唑亚砜2号位上基团纯原子电荷较其他苯并咪唑类药物2号位上基团纯原子电荷多。这两点不同是三氯苯达唑抗虫谱较窄的分子基础[3]。

Bennet等(1987)采用体外实验表明三氯苯达唑及亚砜代谢物均能直接透过肝片吸虫体表进入虫体内，前者进入的速度更快，但主要是亚砜代谢物起杀虫作用。药物要在虫体内聚集到一定程度时，才发挥杀虫活性，故作用较慢[4]。亚砜代谢物杀虫机理目前有两种解释:其一，干扰和抑制了虫体内的微管结构及功能。体外实验证实亚砜代谢物使细胞内GER网状结构破坏，高尔基复合体逐渐消失，抑制分泌体向皮层表面的运输，而分泌体的运输及这两个细胞器结构和功能依赖于微管[6]。其二，抑制虫体内蛋白质合成。Stitt等(1994,1995)发现用亚砜代谢物(15～50μg/ml)作用后的肝片吸虫，细胞核内染色质凝集，核仁消失，RNA合成下降，核糖体减少。抑制成虫初级精原细胞的分化，阻止精母细胞和精子的形成，也使卵壳蛋白合成下降。这两种作用彼此独立又相互协同，在药物作用早期主要作用于微管，而后期则主要抑制了蛋白质合成。由于蛋白质合成与GER和高尔基复合体密切相关，故两者协同加剧了彼此的作用[5,6]。这些作用可导致肝片吸虫皮层裂解[6]。有关本药的杀虫机制尚待进一步研究后阐明，可以肯定的是它对虫体的能量代谢几无影响，其作用的靶器官较多，作用较慢，逐步导致了寄生虫的死亡。

4 毒理学

4.1 急性毒性实验

大鼠和小鼠口服三氯苯达唑，其LD_{50}均＞8000mg/kg；大鼠皮下注射给药LD_{50}＞4000mg/kg，但兔子口服本药LD_{50}为206mg/kg，大鼠吸入本药(4h)急性LC_{50}＞500mg/m³。三氯苯达唑对兔子皮肤有轻微刺激作用，但对兔眼无刺激性。豚鼠皮肤接触本药后不引起过敏反应。大鼠口服亚砜和砜代谢物急性毒性试验LD_{50}均＞5000mg/kg[1]。

4.2 慢性毒性实验

将三氯苯达唑制成10、100和1000ppm和食饵饲喂大鼠13周后发现，低剂量组无任何副作用，中、高剂量组有一定的毒性反应。主要表现为体重减轻、血红蛋白降低、血浆酶和胆固醇水平上升。在高剂量组还发现肝、肾缺血苍白而肺充血，但无明显的病理学变化。用狗作了相同的实验，1000ppm治疗组，狗食欲正常，但体重明显下降，肝重量增加，血浆酶和胆固醇浓度上升，肝脏有轻微的病理学变化，生殖腺重量下降以及性成熟延缓。在100ppm治疗组，狗的肝脏重量增加，碱性磷酸酶上升。在100ppm治疗组，无毒性反应[1]。

4.3 三致试验

大鼠和兔子的动物实验均证明该药无致畸和胚胎毒的作用。用3、15和75ppm药物对大鼠进行连续超过二代的治疗，结果无致畸反应，仅在75ppm浓度出现非特异性的毒性反应[1]。yoshimura(1986)用大鼠作类似实验，仅当药物剂量大于100mg/kg时，胎鼠的重量有下降($P<0.05$)，但骨骼、内脏及总的

维普资讯 http://www.cqvip.com

畸形发生率与正常对照组无显著区别[7]。

通过对中国仓鼠体内的胞核异常试验和体外Ames试验证实该药无致突变性[11]。

4.5 其他毒副反应及使用的安全性 绵羊和牛的耐受剂量可达200mg/kg[1,12]，当超过这一浓度时，可引起动物运动失调，体后1/4僵直，食欲下降，体重减轻。对肝、肾有一定程度的损害，表现为GOT、GPT、胆固醇及BUN异常。使用该药时，绵羊的安全系数为20，牛为16，远高于其他杀片形吸虫药物；而马、驴和山羊对本药的耐受剂量大于200mg/kg[1]常规用药剂量对动物和人均未观察到毒副反应，表现出对该药的极好耐受性[9~18]。

5 实验治疗与现场应用

Coles(1986)研究了三氯苯达唑的抗蠕虫谱。他采用体内和体外实验的方法观察了肝片吸虫、曼氏血吸虫、缩小膜壳绦虫等6种寄生虫对本药的反应。体外实验表明本药对肝片吸虫、曼氏血吸虫和缩小膜壳绦虫均有效，但体内实验结果只对肝片吸虫有杀虫作用[8]。

Weber等(1988)用感染了双侧子宫肺吸虫(P. uterobilateralis)的棉鼠作试验，证明本药对肺吸虫有良好的疗效。用至少50mg/kg的药物连服二天可100%杀灭肺吸虫。服药1剂效果较差，150mg/kg1剂，杀虫率为56%；经治疗的肺吸虫体积明显缩小，重量减轻，病理检查见肺吸虫内部器官及皮层都发生了变性[9]。

Ripert等(1992)首次将本药用于肺吸虫病人的治疗。在喀麦隆西部双侧子宫肺吸虫流行区，19例痰中虫卵阳性的儿童口服本药10mg/kg1剂。随访11月仅10例病人有随访资料，10个病人中7人治愈[10]。

本药目前主要用于家畜的肝片吸虫病治疗，这方面报道也最多。本药无论对肝片吸虫成虫或幼虫均有良好的疗效。绵羊服用10mg/kg1剂对体内肝片吸虫成虫和幼虫的有效率达99%，5mg/kg1剂对成虫的杀灭效果也很好，对幼虫减虫率为87%。给山羊5mg/kg、小牛6mg/kg1剂均100%杀灭肝片吸虫成虫。给马12mg/kg1剂可完全杀灭肝片吸虫成虫和幼虫。同时证明经口、胃内灌注和腹腔内注射三种不同的给药途径有一样的效果[1,11,12,13,14]。

Wessely等(1988)首次成功地将本药用于二例慢性肝片吸虫病人的治疗。二例粪检肝片吸虫卵阳性，并用吡喹酮、氟苯达唑等治疗无效后改用三氯苯达唑。一例服本药12mg/kg 1剂，另一例服本药5mg/kg，第二天加服10mg/kg，治后2月虫卵转阴，症状体征消失，随访无复发[15]。Loutan等(1989)也报道了用本药治疗三例肝片吸虫病人。空腹口服药物10mg/kg1剂，二例治愈，一例无效。无效病人饭后口服本药10mg/kg连续二次，间隔12h，经6月随访治愈。并发现饭后服药较空腹服药可以增加血浆中三氯苯达唑浓度2.8倍[16]。Apt等(1995)总结了用本药治疗24慢性肝片吸虫病人的情况。病人空腹口服本药例10mg/kg1剂，79.2%的患者治后2月粪便中虫卵转阴。5例无效，其中3例再服相同剂量的药物1剂，结果均治愈[17]。

现场试验还发现本药对大片吸虫、巨大拟片吸虫具有好的杀虫作用[11,18]。

6 展望

三氯苯达唑是新一代苯并咪唑类药物，它毒性更低，且无致畸致突变作用。有效剂量更小、疗程更短(常用1剂)，使用十分安全方便。已成功地用于家畜和人的肝片吸虫病、肺吸虫病等的治疗，而且对肝片吸虫的各期幼虫均具有很好的杀虫效果。我国已报告五十余例人体肝片吸虫病，分散在15个省区[19]。感染严重者有引起死亡的报道[20,21]。对

维普资讯 http://www.cqvip.com

流行区调查发现皮试阳性率为14.3%[22]。国内至少有18省区的牛羊中有此病流行。常用别丁等药治疗[20]。肺吸虫病在我国是一种流行范围广(22个省区)，较常见的人兽共患寄生虫病，危害较大。常用的药物有别丁、吡喹酮等，它们有不同程度的疗效[23]。但这些药物给药剂量大，次数多，疗程长不便于现场大规模治疗。因此三氯苯达唑因其独特的优点可望在虫病得到应用。该药现已在我国进行审批注册中，预期即可进入临床，试用于肝片吸虫病与肺吸虫病的治疗。

参 考 文 献

1. Robinson, C. P. Drugs of Today 1985; 21(5):227
2. Hennessy, D. R. et al J. vet pharmacol Therap 1987;10:64
3. Lipkowity, K. B. et al J. Parasitol 1991; 77(6):998
4. Bennett. J. L. et al Exp Parasitol 1987;63:41
5. Stitt, A. W. et al. Parasitology 1994;108:565
6. Stitt, A. W. et al Int J Parasitol 1995;25 (4):421
7. Yoshimura, H. Toxicol 1986;43:283
8. Coles, G. C. J. Helminthol 1986;60:210
9. Weber P. et al Trop Med Parasitol 1988; 39: 322
10. Ripert, C. et al Trans Roy Soc Med Hyg 1992; 86:417
11. Craig, T. M et al Am J Vet Res 1984; 45:1644
12. Boray. T. C et al Vet Record 1983; 113:315
13. Forey T. W. J. Vet Parasitol 1988; 26:265
14. Rubilar. L. et al Vet Record 1988; 123:320
15. Wessely K et al Trans Roy Soc Med Hyg 1988; 82:743
16. Loutan, L. The Lancet 1989; 12:383
17. Apt, W. et al Am J Trop Med Hyg 1995;52(6):532
18. Misra S. C. et al India Vet J 1987; 64:701
19. 沈一平. 人体寄生虫学 赵慰先主编 第二版 人民卫生出版社 1994;427
20. 朱维忠 中华内科杂志 1979;18(6):468
21. 段邦乃、等.中国内科杂志 1986;25(12):746
22. 恩施医学专科学校 有关肝片吸虫病的调查报告 中华医学会螺传寄生虫病会议交流资料 1986;10北京
23. 陈桂光.实用寄生虫病杂志 1995 3(1):29

(收稿日期 1996－04－19)