维普资讯 http://www.cqvip.com

重庆医科大学学报 1993年第18卷第2期

(24) 158-10

吸虫感染，华支睾吸虫，药物疗法

华支睾吸虫病化学治疗新进展

第一医院传染科 周 智 综述 王小根 审校

R 532.2305

中图分类号 R383.22; R453.9

华支睾吸虫病是一种严重危害人体健康的常见寄生虫病，感染轻者大多无症状，仅粪便中出现虫卵。感染重者以疲乏、上腹不适、肝区隐痛等较常见。长期重复感染的严重病例，可致肝硬化及门脉高压。当大量成虫填塞胆总管时，可引起胆绞痛及阻塞性黄疸[1]。由于华支睾吸虫可长期在宿主体内生存，引起严重的临床症状，甚至诱发肝癌[2]。因此华支睾吸虫感染后，无论有无症状都应该治疗[3]。长期以来华支睾吸虫病的防治进展不快，原因之一就是缺乏有效的化疗药物。国内外先后用过锑剂、六氯对二甲苯、硝硫氰胺等药物治疗，皆因疗效不好或副作用太大而被淘汰。吡喹酮的问世是吸虫病化学治疗上的一个重大突破，而广谱抗蠕虫药丙硫苯咪唑的出现为临床治疗线虫病、部分吸虫病、绦虫病等开辟了广阔的前景。下面重点谈谈吡喹酮及阿苯达唑对华支睾吸虫病的治疗。

1. 吡喹酮

吡喹酮是一种新型广谱抗蠕虫药，为杂环吡嗪——异喹啉衍生物，现已广泛用于各种血吸虫病、华支睾吸虫病和囊虫病等的治疗。其副作用轻而短暂，反应轻重与用药剂量及治疗的虫种有关。无致畸、致突变、致癌作用。

吡喹酮对华支睾吸虫有显著杀虫作用。扫描电镜观察，其主要损伤华支睾吸虫皮层，与对日本血吸虫作用相似。Mehlhorn实验研究证实华支睾吸虫暴露在1μg/ml吡喹酮药液中5 min即出现体表空泡变性，随作用时间延长，损害越严重[4]。国内学者通过超微结构观察得到相似的结果[5~8]。即体表出现气球样空泡，皮层马铃薯样结节排列紊乱，最后体表组织溃烂、脱落。李秉正等发现该药对华支睾吸虫肠绒毛有明显变质性损害，近肠腔的部位较重[10]。由于吡喹酮对华支睾吸虫皮层和肠管的双层损害，影响虫体的吸收排泄，皮层损害导致抗原暴露，使之易受宿主免疫攻击而死亡。庞昕黎等通过组织化学研究华支睾吸虫经吡喹酮作用后，糖原进行性减少和消失，在杀虫机理上也有一定作用[11]。

1978年Rim报告吡喹酮是治疗华支睾吸虫病的有效药物。Soh等1979年用本药25mg/kg，日3次×1天和日3次×2天各治疗33例，治后2月的虫卵阴转率各为96.9%和100%。Chen等用25mg/kg日3次1天和2天疗法各治疗67例，治后6个月复查，虫卵阴转率分别为91%与100%[12]。Kuang等用25mg/kg tid×1d、20mg/kg tid×1d及40mg/kg/d（顿服）治疗50例，3个月后复查，虫卵阴转率分别90.9%、100%及90.9%[13]。Yangco等[9]亦获类似结果。

1980年王其南等报告用吡喹酮总量100mg/kg，疗程5 d，治疗21例华支睾吸虫病患者，1月后虫卵阴转率为52.4%，3月后降为33.3%[14]。随后刘约翰等加大剂量治疗100例，将病人随机分成3组，各接受

维普资讯 http://www.cqvip.com

10mg/kg日3次×5天，12mg/kg日3次×5天，以及14mg/kg日3次×5天，总剂量各为150mg/kg、180mg/kg和210mg/kg。治后3月，虫卵阴转率分别为72.7%、93.9%和100%[15]。屈振麒等报告用本药治疗127例，剂量和疗程为25mg/kg日3次，共2d，25mg/kg日2次×2天和25mg/kg日3次×1天，总剂量分别为150mg/kg、100mg/kg和75mg/kg。治后3月虫卵阴转率各为97.7%、73.2%和17.7%[16]。朱师晦等用25mg/kg/日分2次，连续服2d和3d，分别治疗73例和107例，治疗后3月粪检，虫卵阴转率各为89.5%和86.4%[17]。由上述结果看来，治疗华支睾吸虫病的最佳剂量与疗程以25mg/kg，日3次共2，d总剂量150mg/kg为宜。WHO现在推荐的方案为25mg/kg日3次，疗程1d或2d，严重感染可适当延长疗程。近年来连续报告的结果亦大致相同[18,19]。

吡喹酮治疗华支睾吸虫病的副作用一般少而短暂，但剂量较大，疗程较长时可出现恶心、上腹不适，严重者肝功损害，一过性转氨酶升高。有时伴发严重心律失常如房颤、窦房阻滞等。Seubert等报告吡喹酮是由左旋和右旋体各半组成的外消旋化合物，体内外实验证实左旋吡喹酮是杀虫的主要有效成份，而右旋吡喹酮则几乎无杀虫作用[20]，且吡喹酮所致上述副作用主要与右旋吡喹酮有关。钱明心等通过对华支睾吸虫超微结构的电镜观察发现左旋吡喹酮引起虫体的主要形态学变化为：沿基底膜出现多个空泡，表皮细胞线粒体、核膜以及环状肌有不同程度的变性、溶解；体表结节肿胀、粘连；皮层出现火山口样溃破及剥脱糜烂，与吡喹酮引起虫体变化大致相同。王小根等用左旋吡喹酮与右旋吡喹酮总量均为100mg/kg，2日疗法治疗大白鼠华支睾吸虫感染，治后7d解剖结果，左旋吡喹酮组治愈率为100%；而右旋吡喹酮组减虫率为28.4%，治后解剖检获虫数与对照组比较无统计学差异。现场治疗：先后在潼南县农村进行两次治疗。第1次采用左旋吡喹酮25mg/kg/次，1日3次，1日疗法治疗37例华支睾吸虫病患者，治后3月虫卵阴转率为71.8%，未阴转9例减卵率为98.6%[21]。第2次采用总量与第1次相同，以12.5mg/kg/次，1日3次，连续2日疗法与消旋吡喹酮平行对比，分别治疗39例与36例，治后3月与6月左旋吡喹酮组虫卵阴转率分别为93.3%与92.5%，明显高于消旋吡喹酮组(58.6%与56.6%)[22]。两组药物副作用均轻而短暂。血尿常规、肝肾功能试验及心电图检查，治疗前后对比无明显改变。

综上述，吡喹酮治疗华支睾吸虫病具有高效、低毒、疗程短等特点，尤其对合并病毒性肝炎，G-6PD缺乏和其它器质性疾病均可治疗，故认为是治疗华支睾吸虫病的首选药[8]。而左旋吡喹酮毒副作用更小，疗效更高，很有发展前途。

2. 丙硫苯咪唑

丙硫苯咪唑是一种广谱、跨纲抗蠕虫新药，由美国Smith-Kline &French公司于1975年研制合成，现已用于临床治疗各种蠕虫病，均取得良好疗效。其毒性很低，动物实验长期口服大剂量有致畸作用，但治疗剂量即使早期的受孕动物也未引起畸胎的报告。

该药作用温和而缓慢，对虫体有选择性与不可逆性抑制其摄取葡萄糖的作用，使虫体内源性糖原耗竭和抑制延胡索酸还原酶，阻碍三磷酸腺苷产生，而致虫体死亡。唐永煌等用扫描电镜观察大鼠体内华支睾吸虫，发现用丙硫苯咪唑150mg/kg 24h后虫体表面有肿胀，36h后有突起状物，48h后虫体体表组织出现溃烂[6]。李秉正等用同样剂量，得到相似的结果。但虫体损害出现较早[23]。给药1h即出现皮层突起肿胀、粘连和肠绒毛肿胀，其内点线模糊不清，给药24h损害严重，皮层突出坏死、崩溃，部分肠绒毛溶解坏死，而且肠管和皮层损害的发生是同步

维普资讯 http://www.cqvip.com

的。因而认为丙硫苯咪唑是通过皮层和肠管双重损害，进而影响虫体的生理机能而使虫体死亡。

Bae等1984年开始研究丙硫苯咪唑对实验性感染的大鼠华支睾吸虫成虫的作用，结果发现25mg/kg日2次，疗程2d，总剂量100mg/kg有抗虫作用。Rossignol1981年来华作学术报告中提到丙硫苯咪唑驱治华支睾吸虫病，每天用1.6—16mg/kg，连服4—10d。1983年Rossignol又报道用该药每天400mg，连服10d，服药后3个月复查无一例治愈。其他作者也认为丙硫苯咪唑难以用于临床治疗华支睾吸虫病[24]。

曹维舅等采用丙硫苯咪唑8mg/kg/d，连服3或7d治疗50例华支睾吸虫病患者，停药后1周、1月、3月和6月大便华支睾吸虫卵阴转率依次为89.6%、93.5%、88.9%和95%[25]。陈有贵等用该药5mg/kg及15mg/kg，1日2次，连服3d，3个月后分别复查32例和36例，虫卵阴转率分别为71.88%、77.78%[26]。刘约翰等用本药治疗华支睾吸虫病患者60例，剂量和疗程为20mg/kg/d×7d和10mg/kg/d×7d，1个月后随访虫卵阴转率各为100%和90%。王小根等用丙硫苯咪唑治疗实验性大鼠和狗华支睾吸虫感染，治后7d解剖结果：20mg/kg日2次，3d组的减虫率为83.6%；10mg/kg日2次，7d组为96.8%，两者有显性差异。临床应用不同的剂量和疗程治疗131例患者，治后1月和6月粪检结果，5mg/kg日2次×7日组虫卵阴转率分别为90%与92.6%，而10mg/kg日2次×7日组均为100%；10mg/kg日2次×3日组于治后1月和3月阴转率分别为40%与28.3%，故认为7日疗法为优[27]。翁约球等对比研究丙硫苯咪唑与吡喹酮治疗华支睾吸虫病的疗效，丙硫苯咪唑组70例，剂量为20mg/kg/d，分2次服，共5d；吡喹酮组45例，总剂量为75mg/kg，1d内分3次口服。治后3月虫卵阴转率分别为87.7%、94%($P>0.05$)，两者统计学上无显著差异[28]。

由以上动物实验与临床治疗的结果证明，丙硫苯咪唑治疗华支睾吸虫病不但肯定有效，而且疗效与剂量密切相关。副作用少而轻，患者耐受性好，适用于门诊治疗。

丙硫苯咪唑和吡喹酮治疗华支睾吸虫病的疗效均满意，两种药物都无明显的毒副作用。吡喹酮具有疗效高、反应小，疗程短等优点；而丙硫苯咪唑的副作用更少，耐受性极好，疗效亦很好，并且对伴发的多种肠道线虫感染有良效，故可和吡喹酮并列为治疗华支睾吸虫病的首选药。

参考文献

[1] Dennis MJ, et al. Ann Trop Med Parasitol 1989; 83(2):159
[2] Ona FV, et al. Gastroenteroloyy 1991; 101(3):831
[3] Yangco, et al. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31(2):135
[4] Mehlhorn H, et al. Drug Res 1983; 33:91
[5] 李秉正，等. 寄生虫学与寄生虫病杂志 1984; 2(3):200
[6] 唐永煌. 寄生虫学与寄生虫病杂志 1988; 6(2):123
[7] 钱明心. 中国药理学报 1988; 9(5):457
[8] 李秉正. 药学学报 1984; 19(5):391
[9] 杨元清. 寄生虫学与寄生虫病杂志 1986; 4(1):21
[10] 李秉正，等. 中国药理学报 1985; 6(4):283
[11] 庞昕黎，等. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志 1990; 8(1):32
[12] Chen, et al. Arzneim-Forsch/Orug Res 1984; 34(11)96:1160
[13] Kuang, et al. Arzneim-Forsch/Orug Res 1984; 34(11)98:1162
[14] 王其南，等. 中华内科杂志 1980; 19(4):288
[15] 刘约翰，等. 中华内科杂志 1982; 21(1):28
[16] 屈振麒，等. 中华传染病杂志 1983; 1(4):217
[17] 朱师晦，等. 中华传染病杂志 1983; 1(4):221
[18] 吴维铎. 实用内科杂志 1987; (5):248
[19] 邵世才. 中国寄生虫病防治杂志 1991; 4(1):20

维普资讯 http://www.cqvip.com

(25)
161-163

重庆医科大学学报 1993年第18卷第2期

维生素A缺乏，贫血，低色素性

维生素A缺乏与缺铁性贫血

R591.41

儿童医院 蒋 州 综述 郑惠连 黎海芪 审校

中图分类号 R591.41；R556.3

维生素A（简称V_A）缺乏和营养性贫血是发展中国家普遍存在的两个营养性问题[1,2]，也是危及儿童健康的重要因素。近年来研究发现，即使工业发达国家也存在边缘性或亚临床型V_A缺乏的影响[3]。许多学者对V_A缺乏引起的机体改变，包括血液学改变进行了大量研究，早在1922年，Findlay就提出贫血可能与V_A缺乏有关[2]。随后的60多年中，大量V_A缺乏动物和人体实验，以及临床和人群流行病学调查研究，显示出各种结果，有些结果虽然相互矛盾，但V_A与贫血有相互联系的事实是共同的。本文就V_A缺乏与缺铁性贫血的关系简要综述如下。

V_A缺乏对造血功能的影响

1. V_A缺乏时血液学指标的变化

对于V_A缺乏时血液学指标的变化，一直有不同看法[2,4]，动物实验和人V_A缺乏临床研究的不同结果，主要表现在下面两个方面。

（1）V_A缺乏时代表贫血的血液学指标（红细胞、血红蛋白、红细胞压积等）降低。Blackfan和Wolbach在30年代总结了临床诊断为V_A缺乏的13名婴儿，其中11名红细胞和血红蛋白都降低。随后，不少学者证实V_A缺乏可引起贫血。50—60年代，发展中国家进行了30多次营养和医学调查，结果表明，V_A摄入不足者贫血发病率很高，尤其是热带和亚热带地区，这些地区人群依靠稻子和玉米等谷类作为营养的主要来源。Hodges等选择8个国家及7个国家发展营养联合会（Interdepartmental Commitee on Nutrition for National Development，ICNND）的调查报告进行分析，发现铁摄入不足的贫血患者中，V_A水平低，血红蛋白与V_A水平直接相关。70年代，O'Tool等报道11只V_A缺乏的恒河猴出现轻～重度贫血，严重者血球压积降至12%，采用V_A治疗后，血球压积恢复接近正常（32%）。最近，不少学者研究V_A缺

[20] Andrews P. et al. Med Res Rew 1983; 3(3):147
[21] 王小根，等。重庆医科大学学报 1989，14(4):296
[22] 王小根，等。中华内科杂志 1992；31(4):233
[23] 李秉正。中国寄生虫学与寄生虫病杂志 1990；8(4):295
[24] Gordon C. Parasitology Today 1990，6(4):133
[25] 曹维舜，等。中华内科杂志 1985；24(6):353
[26] 陈有贵，等。徐州医学院学报 1986；6(4):232
[27] 王小根，等。中华传染病杂志 1990；8(4):137
[28] 翁约球，等。中国寄生虫病防治杂志 1990，3(4):317

（收稿日期 1992-03-10）