维普资讯 http://www.cqvip.com

左旋吡喹酮治疗华支睾吸虫病的实验与临床观察

血吸虫病研究室

王小根 刘约翰 官 兰 高 鹏 钱明心

提 要 左旋和右旋吡喹酮治疗大鼠华支睾吸虫感染，总剂量均为400mg/kg，二日疗法，于治疗后7天解剖结果，左旋吡喹酮组治愈率为100%；右旋喹喹酮组和对照组每鼠平均回收虫数分别为6.6±2.72与8.47±5.97条。左旋吡喹酮的疗效明显优于右旋吡喹酮($P<0.01$)。右旋吡喹酮和对照组比较无显著差异($P>0.05$)。现场治疗华支睾吸虫病37例，左旋吡喹酮总剂量为75mg/kg(25mg/kg一日3次×1天)。治疗后3个月虫卵阴转率为71.88%(23/32)，未阴转者9例，平均减卵率为98.6%。药物副作用轻而短暂，血、尿常规，肝功能试验和心电图检查治疗前后对比均比明显改变。

关键词 左旋吡喹酮；右旋吡喹酮；华支睾吸虫

吡喹酮是一种广谱抗蠕虫药物，广泛用于治疗血吸虫病、华支睾吸虫病、肺吸虫病、绦虫和囊虫病均有良好疗效。Andrews等[1]报告吡喹酮是由左旋体和右旋体各半组成的外消旋化合物。我校化学教研室将合成吡喹酮的中间体拆分后得到左旋和右旋吡喹酮，经动物实验和临床治疗日本血吸虫病，证明左旋吡喹酮是杀血吸虫的有效成分，其疗效优于吡喹酮；右旋吡喹酮则几乎无效[2,3,4]。左旋吡喹酮治疗大鼠华支睾吸虫感染与现场治疗病人也有较好效果，现将初步结果报告如下。

材料与方法

1. 动物实验 大鼠(wister和SD)42只，体重300g左右，均由我校动物房供应。每鼠经胃感染华支睾吸虫囊蚴30个。感染后35天，取鼠粪涂片检查虫卵均为阳性，按其体重随机分为治疗组和对照组(表1)。

左旋和右旋吡喹酮均为白色结晶状粉末，比旋光度分别为$-146°\sim-150°$和$+146°\sim+150°$。红外，紫外、质谱和核磁共振测定结果完全一致，均由化学教研室提供。该两种药分别用PEG400配成2%药物浓度。总剂量均为400mg/kg，二日疗法(100mg/kg每日2次灌胃x2天)。对照组大鼠仅给予等容积PEG。大鼠治后7天进行解剖，从胆管内取虫并计数。计算各组平均回收虫数、回收率、减虫率和治愈数。

2. 临床治疗

(1)对象 1986年7月在四川省南县朱家乡用stool氏法和醛醚法粪检1414人，其中华支睾吸虫卵阳性者299人，感染率为21.15%。治前半月内再

表1 左旋和右旋吡喹酮治疗大鼠华支睾吸虫感染的结果

组别	总剂量(mg/kg)	动物(只)	治愈(只)	每鼠平均虫数($\bar{X}\pm SD$)	平均回收率(%)	平均减虫率(%)	P值(与左旋比)
左旋吡喹酮	400	14	14	0	0	100.0	
右旋吡喹酮	400	13	0	6.62±2.72	22.05	21.84	<0.01
对照	—	15	0	8.47±5.97	28.22		<0.01

维普资讯 http://www.cqvip.com

以同法复查，选择克粪虫卵数（EPG）大于100者37例为治疗对象。男性17例，女性20例；成人25例，儿童12例。轻感染者（EPG100～900）22例，中度感染者（1000～9900）12例，重度感染者（>10000）3例。37例患者中有食生鱼或半熟鱼史者23例（62.2%），腹泻11例，肝轻度肿大者10例，未见黄疸和脾脏肿大者。

（2）药物剂量与疗程　左旋吡喹酮的量剂为5mg/kg一日3次x1天，总剂量为75mg/kg。药物装入胶囊口服。

（3）观察方法　所有病人治疗前详细询问病史及体格检查，门诊设点治疗，每次均由医生发药及记录药物反应。部分病人治疗前后做血、尿常规，肝功能试验和心电图检查。治后3个月粪检以stoll氏法和醛法考核疗效。

结　果

1．动物实验（表1）　各组动物治后解剖结果：左旋吡喹酮组14只大鼠均无华支睾吸虫成虫，治愈率为100%；右旋吡喹酮组平均每鼠回收虫数为6.62±2.72条，平均减虫率为21.84%与对照组（8.47±5.97条）比较无显著差异（$P>0.05$）。左旋吡喹酮组的效果与右旋吡喹酮组比较则有非常显著差异（$P<0.01$）。

2．临床治疗（表2）　37例患者左旋吡喹酮治疗后3个月粪便复查32例，虫卵阴转者23例，阴转率为71.88%，其中轻、中度感染者阴转率显著高于重度感染者（$P<0.05$）。重度感染者3例均未阴转，治疗前EPG分别为16800、18300和31600，平均为22233.3±665.5，治后EPG为233.3±262.5，其减卵率为98.9%。9例治后虫卵未阴转，治疗前EPG为9144.4±10314.5，治后为33.3±264.6，平均减卵率为98.6%。

药物反应　所有病人服药后照常活动，均顺利完成治疗。药物反应一般在服药后0.5h内出现，副反应程度轻而短暂。主要表现有头昏（83.3%），恶心（27.7%），头痛（19.4%），腹痛（19.4%），心慌（19.4%），乏力（5.5%），呕吐（8.3%），食欲减退（8.3%），腹泻（2.7%），腹胀（5.5%），未经处理，自行缓解。

实验室检查　血、尿常规，肝功能试验及心电图检查治疗前后对比均无明显改变。

讨　论

近年来欧美学者认为消旋化合物药效与对映体活性有关[5]。消旋体药物中活性对映体只占用药量的一部分，另一部分可能无效，甚至为毒性成分。因此，合成活性对映体对研制新的抗寄生虫药具有重要意义。

吡喹酮的母核吡嗪异喹啉环的11b位有一不对称的碳原子，构成为活性不同的左旋与右旋吡喹酮。小鼠LD50，左旋体为2463mg/kg，右旋体为1344mg/kg，说明右旋体毒性明显大于左旋体。左旋吡喹酮100mg/kg给家兔灌胃后2h内测定门静脉血药浓度最高（2.0±0.9μg/ml），其次为胆汁（0.54±0.29

表2　左旋吡喹酮治疗华支睾吸虫病患者治前与治后粪检结果

	感染度（EPGX±SD）			
	轻（100～900）	中（1000～9900）	重（>10000）	平均值
治疗前	418.2±244.2(22)	2850±2107.3(12)	22233.3±665.5(3)	2975.6±6242(37)
治疗后	35.4±141.1(17)	25.0±43.3(12)	233.3±262.5(3)	53.37±145.5(32)
减卵率(%)	91.5	99.1	98.9	98.2
阴转率(%)	82.35(14)	75.0(9)	0.0(0)	71.88(23)
阳性率(%)	17.65(3)	25.0(3)	100.0(3)	28.3(6)

注（　）为例数，轻:重$P=0.017$，轻:中$P=0.34$，中:重$P=0.04$

维普资讯 http://www.cqvip.com

μg/ml)，循环血浓度最低(0.14±0.14 μg/ml)。左旋吡喹酮对华支睾吸虫体内外试验，在0.1和1μg/ml药液时成虫接触后即刻翻滚乱动、口、腹吸盘失去附着力，虫体体表出现大泡，弯缩卷曲，僵直状。电镜观察虫体体表绒毛样突起变成低平，基质中线粒肿胀，分泌小体减少。基底膜部分溶解、断裂、沿基底膜见成串空泡，融合成透亮区，肌膜和肌纤维局灶性溶解，表皮细胞核膜溶解，胞浆内髓鞘样改变，而右旋吡喹酮对虫体无明显作用。说明吡喹酮的旋光异构体杀虫作用具有立体选择性，其杀虫作用机理与虫体膜结构的受体反应可能有关[6,7]。

本次实验性治疗使用左旋和右旋吡喹酮治疗大鼠华支睾吸虫感染，总剂量均400mg/kg二日疗法，结果左旋吡喹酮组减虫率(100%)明显高于右旋吡喹酮组(21.84%)，证明左旋吡喹酮是杀虫的有效成分，右旋吡喹酮则几乎无效。临床应用左旋吡喹酮治疗37例华支睾吸虫病患者，总剂量为75mg/kg(25mg/kg一日3次x1天)。治疗后3个月粪检，虫卵阴转率为71.88%。轻度感染者(82.3%)和中度感染者(75%)的疗效明显高于重度感染者($P<0.05$)。9例未阴转者平均减卵率为98.6%。病人对药物耐受良好，药物副反应轻而短暂，血、尿常规，肝功能试验和心电图检查治疗后均无明显改变。说明左旋吡喹酮毒性小，疗效较好，值得进一步临床试用。

(参加本项现场研究尚有重庆市第二防疫站刘剑光、邓光辉和潼南县防疫站李朝亮、周梓伦、朱明华医生等)。

参考文献

[1] Andrews P, et al. Med Res Rev 1983, 3(2):147

[2] Liu yuehan, et al. Chin Med J 1986, 99:935

[3] 王小根，等. 中华内科杂志1986, 25(6):332

[4] 王小根，等. 中华内科杂志1987, 16(8):476

[5] Neal RA. Parasitol. 1985, 90(4):717

[6] 钱明心，等. 中国药理学报1988, 9(5):457

[7] 钱明心，等. 中国药理学报1989, 10(1):92

EXPERIMENTAL AND CLINICAL EFFECTS OF LEVO-PRAZIQUANTEL IN TREATMENT OF CLONORCHIASIS SINENSIS

Wang Xiaogen, et al.

(Schistosomiasis Research Laboratory)

Rats experimentally infected with 30 metacercariae clonorchius sinensis were treated with Levo-praziquantel (L-PQT) and Dex-tro praziquantel (D-PQT) in dosage of 100mg/Kg twice daily for two days and killed 7 days after treatment. In L-PQT group no worms were found. The cure rate was 100%; while in D-PQT group and control group, the average numbers of worms were 6.6±2.72 and 8.4±5.97, respectively. The efficacy of L-PQT was superior to D-PQT($P<0.01$), while difference of efficacy between D-PQT and control group was not significant($P>0.05$).

Thirty-seven patients were treated with L-PQT in dose of 25mg/kg 3 times a day, total dosage of 75mg/kg. Following stool examinations of 32 patients 3 months after treatment showed that egg negative conversion rate was 71.88%(23/32), while nine of stool egg positive patients showed the average egg reduction rate was 98.6%.

Side reaction of L-pQT were mild and transient. Blood and urine routine, liver function test and electrocardiograph examination showed no remarkable changes before and after treatment

KEY WORDS Levo-praziquantel; Dextro-praziquantel; Clonorchiasis sinensis