

抗绦虫药物的研究进展

郝桂英

(西昌学院 动物科学学院, 四川 西昌 615013)

【摘要】抗绦虫药物种类繁多, 本文就已广泛应用的抗绦虫药物的研究发展情况作了分类综述, 并就研究动向做了简单总结。

【关键词】抗绦虫药物; 研究; 进展; 动向

【中图分类号】R96 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1673-1891(2011)04-0021-04

绦虫病是由扁形动物门、绦虫纲的各种绦虫寄生于人或动物体内引起的一类寄生虫病, 其中包虫病(由棘球蚴引起)、猪囊虫病、微小膜壳绦虫病等是重要的人兽共患寄生虫病。绦虫病呈世界性分布, 尤其在发展中国家广泛流行, 危害严重。绦虫病的感染不仅影响幼畜生长发育, 降低生产性能和饲料报酬率, 造成巨大的间接经济损失, 严重时可引起死亡, 阻碍畜牧业的发展和公共卫生健康。尽管国内外有许多学者致力于猪囊虫病、包虫病等绦虫病的疫苗研究, 但疫苗的研制和应用尚存在许多关键性问题未得到解决, 在短期内还难以推广应用。目前控制绦虫病的主要手段仍然是化学药物防治, 因此, 本文就目前已报道的抗绦虫药物做了如下归纳总结:

1 天然植物类

用于治疗绦虫病的天然植物类药物主要有南瓜子、绵马、卡马拉、仙鹤草芽、槟榔等。

1.1 槟榔

别名花槟榔、榔玉、海南子、大肚子等, 为棕榈科植物槟榔的干燥成熟种子, 具有杀虫、破积、下气、行水等功效, 主要用作杀虫剂、泻下剂, 临床上常用来治疗绦虫病, 有高效、低毒、价廉等优点^[1]。

槟榔碱(Arecoline, Ac)是槟榔的有效成分, 是驱除动物绦虫的有效药物。主要是对犬的复孔绦虫、多头带绦虫、细粒棘球绦虫、鸡赖利绦虫、鸭、鹅矛形剑带绦虫、片形皱缘绦虫有效。槟榔碱的抗绦虫作用在于对绦虫肌肉(主要是绦虫的头节和颈节)有较强的麻痹作用, 可使绦虫全虫瘫痪, 使虫体失去攀附于肠壁的能力, 加之药物对宿主的毒草碱样作用, 使肠蠕动加强, 消化腺体分泌增加, 而更有利于麻痹虫体的迅速排出^[2-3]。但由于其性质不稳定, 化学合成困难, 难以满足临床需要。

采用化学合成方法制备的氢溴酸槟榔碱, 对犬复孔绦虫、泡状带绦虫、多头带绦虫、豆状带绦虫和

中线绦虫的驱除率达100%, 对细粒棘球绦虫的驱除率为99.9%^[4]。赵成莹等^[5]报道使用3~5mg/kg 氢溴酸槟榔碱, 动物无任何不良反应。不过在临床中应用氢溴酸槟榔碱驱虫时应注意马属动物和猫对其较敏感, 不宜用于这两类动物。

1.2 雷丸

浙江大学生命科学学院专门研制了一种纯中药驱绦虫药物——雷丸驱虫灵, 以替代西药驱虫剂。雷丸驱虫灵是通过雷丸菌液体发酵后, 过滤得菌丝, 冻干所得干粉为黄白色粗粉, 气香、味苦、涩。不但对马、牛、羊、猪体内的各种绦虫、囊尾蚴、蛔虫、钩虫等有特别疗效; 而且还能改善胃肠道功能, 提高饲料转化率; 能有效控制由寄生虫引起的虫积、腹泻、消化不良、食欲不振、机体消瘦、生长缓慢等症状。蒋柏荣等^[6]将其应用于鸭, 发现对驱杀鸭矛形剑带绦虫效果显著。

1.3 中药组方

用于治疗绦虫病中草药除单味药外, 也有不少中药组方, 如千金丸、羊角散、牡矾丸、囊虫丸以及干芜散。自1971年起, 山东省寄生虫病防治研究所刘海安等^[7]曾通过动物试验及临床观察, 先后选用各地采用的牡矾丸等14种中药治疗囊虫病, 发现除干芜散疗效比较确切外, 其余均无明显疗效。葛凌云等^[8, 9]曾对131例服用干芜散1年以上的囊虫病人进行了调查研究, 并通过对干芜散的药理、病理及对囊尾蚴作用的电镜观察, 充分肯定了其杀囊虫的效果, 且作用缓和, 几乎无副作用。吉林省人民医院进行临床观察, 发现囊虫丸有杀死囊尾蚴, 并分解、吸收结节的作用。杨顺明等^[10]应用槟榔、仙鹤草芽、雷丸和南瓜子组方治疗山羊绦虫病, 结果表明该方有良好的驱杀作用, 与吡喹酮的驱杀效果差异不显著。且中药药源广, 投喂方法简单, 在农村有一定的推广应用价值。

2 人工合成的绦虫药物

收稿日期: 2011-09-07

作者简介: 郝桂英(1980-)女, 讲师, 主要从事动物寄生虫病学方面的教学工作。
?1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.1 吡喹酮类

2.1.1 吡喹酮(Praziquantel)

吡喹酮是目前对人和动物体内吸虫和绦虫都有效的广谱抗蠕虫药,尤其治疗人和家畜体内成熟期的虫体^[11]。吡喹酮对绦虫的作用机理目前还不完全清楚。低浓度的体外试验结果显示吡喹酮主要损害虫体的吸盘和刺激虫体。高浓度的体外试验结果显示吡喹酮增强体节的收缩^[12]。同时,吡喹酮导致绦虫体壁某个位置发生不可逆转的空泡化^[13]。吡喹酮也许对虫体的糖代谢有不可逆转的抑制作用和影响胞内钙离子的浓度^[14]。苏连杰等^[15]研究吡喹酮对猪囊尾蚴的作用是直接作用于虫体,使囊尾蚴的微毛、内质网、核糖体、线粒体、肌细胞等发生溶解。Rim 等^[16]在用吡喹酮治疗人体皮肤和脑囊虫病时,曾用扫描电镜观察到吡喹酮主要作用于猪囊尾蚴皮层和皮下肌层,使虫体迅速死亡,因此杀虫作用快而强。

2.1.2 伊喹酮(Epsiprantel)

伊喹酮为吡喹酮同系物,是美国 20 世纪 90 年代批准上市的犬猫专用抗绦虫药,作用机理与吡喹酮类似。

2.2 丁萘脒类

主要有二种盐类制剂:盐酸丁萘脒(Bunamidine hydrochloride,可溶于水)和羟萘酸丁萘脒(Bunamidine hydroxynaphthoate,不溶于水)。

丁萘脒类是一种广谱驱绦虫药,对牛、羊体内的莫尼茨绦虫和犬的犬复孔绦虫、泡状带绦虫、豆状带绦虫、细粒棘球绦虫等 10 余种绦虫有效。其杀绦虫作用可能与抑制虫体对葡萄糖摄取及使绦虫外皮破裂有关。

2.3 苯并咪唑氨基甲酸酯类 (Benzimidazole carbamates)

2.3.1 甲苯咪唑 (Mebendazole, MBZ)

甲苯咪唑是广谱抗寄生虫药物,对蛔虫、蛲虫、鞭虫、钩虫等多种肠道蠕虫均有效,特别治疗人体棘球蚴病的侵染有较高的治愈率,也是首选抗鞭虫药物。杀虫机理为甲苯咪唑对虫体的微管蛋白有明显的损伤作用,可引起虫体的表皮层与肠细胞质的微管损伤,降低虫体的消化和营养吸收,不可逆地抑制虫体对葡萄糖的摄入,使内源性糖原、腺苷和三磷酸腺苷等能源耗竭,影响蠕虫的生长繁殖和发育,经药物作用的虫体,活动逐渐减弱,最后死亡,对人的血糖无影响。特点是口服很少吸收,且排泄迅速,几乎没有不良反应。

2.3.2 阿苯达唑 (Albendazole, 又称丙硫咪唑, 肠虫

清)

阿苯达唑是目前应用最广泛的高效广谱驱虫药,对肠道线虫作用明显,还可用于治疗绦虫病、包虫病、肝吸虫病、肺吸虫病。它的作用机理可能与其抑制寄生虫肠壁对糖原的吸收和抑制抗丁稀二酸盐还原酶有关,影响虫体的代谢,使虫体缓慢死亡,因此杀虫作用慢而稍缓和^[17]。1978 年 Loyd 等^[18]应用该药治疗犊牛囊虫病取得了良好的治疗效果。栾希英等^[19](2000)进行了不同浓度阿苯达唑体外抗微小膜壳绦虫形态学研究,结果显示阿苯达唑主要通过损伤虫体皮层和实质区而使虫体丧失正常代谢功能导致死亡,同时对虫卵也有较强的杀伤作用。杜守信等^[20](2010)报道阿苯达唑对豆状囊尾蚴的疗效不如甲苯咪唑。

另外,芬苯达唑 (Fenbendazole) 和奥芬达唑 (Oxfendazole) 等,具有广谱、高效和低毒等特性。奥芬达唑为芬苯达唑的衍生物,为广谱、高效、低毒的新型抗蠕虫药。奥芬达唑的问世,又将为治疗囊虫病提供一有效治疗药物。高辉等^[21]对奥芬达唑和阿苯达唑对猪囊尾蚴作用形态学进行了比较观察,发现奥芬达唑对猪体内及外培养的不同发育阶段囊尾蚴杀灭作用优于阿苯达唑,且对未成熟期猪囊尾蚴的杀灭作用优于成熟期,提示奥芬达唑是抗未成熟期囊尾蚴及治疗脑囊虫病的有效药物,有待于进一步临床研究。另外甲氧达唑对猪囊尾蚴的实验治疗表明,疗效明显优于吡喹酮和阿苯达唑,且未发现明显的副作用,尚需进一步研究其药理与临床意义^[22]。

2.4 硫双二氯酚 (Bithionol)

又名别丁,为广谱驱虫药,属苯酚衍生物类药物对牛、羊的片形吸虫、前后盘吸虫、莫尼茨绦虫、马的裸头绦虫、鸡的赖利绦虫、犬的带绦虫、猪的姜片吸虫等都有良好的驱除效果。特点是投服后易吸收,但在肠道内吸收不完全。吸收到肝及在肠道不被吸收的硫双二氯酚产生对吸虫及绦虫的毒杀作用。杀虫机制可能是由于降低虫体的糖酵解和氧化代谢,从而导致虫体的能量障碍。该药排泄较慢,一部分吸收后通过胆汁从粪便排出,无明显蓄积作用。但有较强的下泻作用,服药后部分动物可出现精神不佳、稀便或下泻、食欲减退等副反应,不须治疗即可自行恢复。对体质衰弱和原有下痢的病畜须慎用。

另还有双氯酚 (Dichlorophen) 和去甲绵马素 (Desapidin) 等。

2.5 水杨醛苯胺的衍生物类

2.5.1 洁加利德(Tegalid)

为一新驱绦药,化学名称是N-(3,4-二氯苯基)-3,5-二溴-4-氯代水杨酰胺。对绵羊和山羊莫尼茨绦虫有很高驱虫效果。羔羊对本品易于耐受,在治疗剂量下副反应少而轻,安全可靠。该药排泄快,无蓄积作用。

2.5.2 氯硝柳胺(Niclosamide)

氯硝柳胺是世界各国广为应用的传统抗绦虫药,对猪带绦虫、牛带绦虫及短膜壳绦虫都有较好的杀虫作用。抗绦虫机理可能为抑制绦虫线粒体氧化磷酸化过程发生解偶联作用,同时抑制绦虫对葡萄糖的摄入,使糖原分解增加和乳酸脱氢酶的活性受抑制,导致乳酸蓄积而被杀灭。氯硝柳胺口服后难吸收,主要从粪中排泄。临床上用于治疗绦虫感染,对猪带绦虫及短膜壳绦虫治愈率为84.6%~97%。

2.6 硝唑尼特(Cuitazoxanide,简称NTZ)

硝唑尼特是硝基噻唑酰胺类化合物,是一种广谱、有效的抗动物和人体寄生虫、细菌和真菌感染的药物,是一种用于治疗线虫、绦虫、吸虫等体内寄生虫病的新药^[23]。1984年报道用作抗人体牛带绦虫和微小膜壳绦虫感染,单剂量即可起效。也可用于治疗多种寄生虫感染(如阴道毛滴虫、溶组织内阿米巴、犬复孔绦虫和豆状带绦虫)等以及抗皮肤真菌感染^[24]。

Settler等^[25](2003)报道硝唑尼特有抑制和杀伤多房棘球蚴的作用。体外实验表明硝唑尼特可提高碱性磷酸酯酶的活性;可使未分化细胞空泡化、小液滴聚集、微毛脱落等。我国尚炜等^[26,27]报道硝唑尼特对犬复孔绦虫有良好的驱杀作用,效果确实可靠。对羊莫尼茨绦虫、短膜壳绦虫的治愈率在90%以上。新近研究也证明硝唑尼特用于治疗其他动物绦虫病也具有起效快、驱虫率高的特点,有

望研制成安全、有效的新型动物驱绦虫药。

3 研究动态

随着各类抗绦虫药物的广泛使用,目前许多地方已经出现了寄生虫抗药性问题。今后如何对动物绦虫病进行预防或治疗?是目前亟待解决的问题。

3.1 利用已知化合物开发新药

对已知结构的化合物作化学结构的修饰来开发新药,以增进对寄生虫的作用或减低对宿主的毒副作用。

3.2 各种驱虫药的联合应用

联合应用可以扩大驱虫谱或减低药物的副作用。例如绵马和阿克利享联合作用的治疗效果与绵马相同,而副作用却比单用绵马少6倍。郭冬梅等^[28]报道阿苯达唑与吡喹酮联合治疗囊虫病效果优于单一阿苯达唑或吡喹酮治疗效果,同时避免了吡喹酮治疗中出现的严重高颅压症状,以及长期服用阿苯达唑所致的肝功能损伤。

也可采用中西药联合应用。殷祎隆等^[29](2009)报道苦参碱与阿苯达唑联合用药治疗小鼠继发性棘球蚴病的效果(抑囊率95.7%)高于单用苦参碱治疗(抑囊率72.4%)。

3.3 研究使用方便的新剂型,如长效制剂、缓释剂等

焦伟等^[30]报道新研制的犬用吡喹酮缓释药棒埋植在家犬皮下,可以保持有效驱虫作用3年。这样可以减少投药次数,使用户只采用单剂,就能达到驱除动物体内外多种寄生虫的目的。

3.4 研制安全、有效、廉价、实用的绦虫疫苗

尽管抗绦虫药物在防治绦虫病中发挥着重要作用,但化学药物的长期使用出现的药物残留和对环境安全的危害问题日益突出。因此,研制安全、有效、廉价、实用的绦虫疫苗来防治绦虫病将是另一个重要的方向。

注释及参考文献:

- [1]姚伟星,夏国瑾,李泱,等.槟榔碱对大鼠门静脉和钙通道电流的剂量与效应关系[J].中国寄生虫病防治杂志,2001,14(2):139-141.
- [2]陈潮燕.槟榔碱的提取分离及其对胃肠道平滑肌收缩作用的影响[J].广东药学,2000,10(2):48-50.
- [3]杜志敏,万新祥,伍爱婵,等.槟榔碱对小鼠小肠运动的影响[J].广州医高专学报,1999,22(1):27-28.
- [4]周绪正,张继瑜,李剑勇,等.畜禽绦/囊虫病及氢溴酸槟榔碱驱绦虫效能观察[J].安徽农业科学,2010,38(24):13119-13121.
- [5]赵成莹,张继瑜,周绪正,等.槟榔碱、氢溴酸槟榔碱的急性毒性研究[J].中国兽医杂志,2007(1):33-35.
- [6]蒋柏荣,陆红星,章国强,等.雷丸驱虫灵驱杀鸭肠道绦虫的临床效果试验[J].浙江畜牧兽医,2009(2):27-29.
- [7]刘海安,王振华,葛凌云,等.中药干芜散治疗囊虫病66例疗效观察[J].山东医药,1978(10):22.
- [8]葛凌云,王振华,曹仰臣,等.中药干芜散治疗囊虫病的临床研究[J].中国病原生物学杂志,1989(S1):61.
- [9]葛凌云,何培婧,曹仰臣,等.干芜散对囊尾蚴作用的组织病理学观察[J].中国寄生虫病防治杂志,1991,4(1):22-23.

- [10]杨顺明.中西药物治疗山羊绦虫病的试验观察[J].中兽医杂志,2009(2):12.
- [11]Ali BH.A short review of some pharmacological, therapeutic and toxicological properties of praziquantel in man and animals [J].Pak.J.Pharm.Sci.,2006,19(2),170-175.
- [12]Cioli D and Pica-Mattocchia L.Praziquantel[J].Parasitol.Res.,2003,90(Supp 1):S3-9.
- [13]Martin RJ.Mode of action of anthelmintic drugs[J].Vet.J.,1997,154:11-34.
- [14]Ribeiro F, Coelho PM, Vieira LQ, et al.The effect of praziquantel treatment on glutathione concentration in *Schistosoma mansoni*[J].Parasitology,1998,116:229-236.
- [15]苏连杰,张贵君,傅起凤,等.吡喹酮对体外猪囊尾蚴作用的观察[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志,1997,15(3):174-176.
- [16]Rim HJ, Lee JS, Joo KH, et al.Therapeutic trial of praziquantel on the dermal and cerebral human cysticercosis[J].Korean J Parasitol,1982,20:169-190.
- [17]Marriner SE, Evans ES, Bogan JA.Pharmacokinetics of albendazole in sheep, Bogan JJ].Am J Vet Res,1980,41(7):1126-1129.
- [18]Lloyd S, Soulsby E J L, Theodorides V J, et al.Aspects of albendazole on the metacestodes of taenia saginata in calves[J].Experientia,1978,34:723.
- [19]栾希英,张树华,刘同慎,等.不同浓度阿苯达唑体外抗微小膜壳绦虫形态学研究[J].中国寄生虫病防治杂志,2000,13(3):196-200.
- [20]杜守信,孙兰英,陈占洲.家兔豆状囊尾蚴病用药效果观察[J].四川畜牧兽医,2010(1):23-24.
- [21]高辉,李庆章,刘永洁,等.奥芬达唑和阿苯达唑对猪囊尾蚴作用形态学比较观察[J].中国兽药杂志,2004,38(8):9.
- [22]郭冬梅.脑囊虫病药物治疗研究进展[J].国外医学寄生虫分册,2001,28(3):114-116.
- [23]沈一平,管晓虹,冯振卿.光谱抗肠道寄生虫药硝唑尼特(nitazoxanide)研究进展[J].国际医学寄生虫病杂志,2006,33(4):221-224.
- [24]Rossignol JF, Maisonneuve H.Nitazoxanide in the treatment of *Taenia saginata* and *Hymenolepis nana*[J].Am J Trop Med Hyg,1984,33:511-512.
- [25]Settler M, Fink R, Walker M, et al.In vitro parasitocidal effect of nitazoxanide against *Echinococcus multilocularis* metacestodes[J].Antimicrob Agents Chemother,2003,47(2):467-474.
- [26]尚炜.Nitazoxanide 干混剂及伊维菌素复方干混悬剂的研究[D].上海家畜寄生虫病研究所,2005.
- [27]刘元元,薛飞群,张丽芳,等.硝唑尼特干混悬剂主要活性代谢物在狗体内的药物动力学研究[J].中国兽医杂志,2009,45(6):75-77.
- [28]郭冬梅,谢淑萍,贾建平,等.吡喹酮、丙硫咪唑单独及联合治疗脑囊虫病对比研究[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2003,21(3):153.
- [29]殷祎隆,聂蕾,傅宣英,等.苦参碱联合阿苯达唑治疗小鼠继发性棘球蚴病效果观察[J].中国地方病学杂志,2009,28(6):597-600.
- [30]焦伟.应用吡喹酮缓释药棒预防人畜包虫病的技术方案[J].地方病通报,2004,19(1):65-67.

Research Progress on the Drugs of Against Cestodes

HAO Gui-ying

(School of Animal Science, Xichang College, Xichang, Sichuan 615013)

Abstract: There were many kinds of drugs against cestodes in both man and animals. In this paper, we summarized the research progress on drugs against cestodes which were applied widespread, and made a simple conclusion on the research tendency of drugs against cestodes.

Key words: Drugs against cestodes; Research; Progress; Tendency