

NK
-jiangzuo-

内科讲座

徐娉华 祝惠民 主编

12

人民卫生出版社

内 科 讲 座

——寄 生 虫 病

(第 12 卷)

徐 娉 华 祝 惠 民 主 编

陈兴保 陆广华 吴中兴 李 立 贺霞凤
陈黛霞 潘孺荪 樊培方 沈继龙 韩志伟
刘 献 陆重志 李士瑶 吴文漪 俞幼知 编
姚福宝 赵声涛 徐娉华 祝惠民

人 民 卫 生 出 版 社

218P/6

内 科 讲 座
—— 寄 生 虫 病
(第 12 卷)

徐娉华 祝惠民 主编

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)
兰州新华印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 13 $\frac{1}{2}$ 印张 317千字

1983年4月第1版第1次印刷

印数：1—14,600

统一书号：14048·4262 定价：1.45元

出版说明

内科讲座系我社将陆续出版的一套大型临床参考书，主要介绍内科领域的临床经验、科研成果、医学进展，供有一定临床经验的内科医师学习提高用。本书内容新颖、实用、广泛。全套暂定15卷，即：

第1卷 内科基本理论与实践

第2卷 呼吸系统疾病

第3卷 心血管系统疾病

第4卷 胃肠疾病

第5卷 肝胆胰疾病

第6卷 血液系统疾病

第7卷 泌尿系统疾病

第8卷 内分泌系统疾病

第9卷 神经系统疾病

第10卷 精神病

第11卷 传染病

第12卷 寄生虫病

第13卷 变态反应疾病

第14卷 老年病

第15卷 肌肉和关节疾病

前 言

建国三十多年来,党和政府贯彻执行“预防为主”的卫生工作方针,开展了大规模的除害灭病工作,取得了很大成就,不少传染病以惊人速度被消灭。严重危害广大人民身体健康的血吸虫病、肺吸虫病、华支睾吸虫病、疟疾、丝虫病等的发病率均大幅度地下降。但现阶段我国经济还不很发达,在农村地区寄生虫病仍是常见病、多发病,社会主义建设工作迫切需要在防治常见寄生虫病方面努力工作,做出贡献。在人民卫生出版社鼓励与大力支持下,由徐州医学院、蚌埠医学院、上海寄生虫病研究所、上海第二医学院等有关寄生虫病专业工作者和临床医师,共同编写了这一专题讲座,就国内常见寄生虫病的有关临床问题进行了深入探讨,并介绍寄生虫病的发病和治疗进展概况,以便给基层和边远地区的临床医师、卫生防疫工作者提供一本实用的参考读物。本书在编写时得到泰山医学院赛书元、青岛医学院翁维权同志的帮助,在此表示感谢。本书中有些药物在编写时尚在临床应用,至出版时有些药物经卫生部通知停止使用,请读者注意选择。由于编者水平所限,对书中存在的缺点、错误与遗漏,深望广大读者批评和指正。

编 者

1982年10月

目 录

1. 血吸虫病免疫机理研究的近况	1
2. 日本血吸虫病化学治疗的近况	6
3. 晚期血吸虫病的并发症和处理	11
4. 晚期血吸虫病和夹杂症的病原治疗	20
5. 异位血吸虫病	24
6. 肺吸虫病的临床表现、诊断和治疗	29
7. 华支睾吸虫病容易误诊的几种情况	35
8. 华支睾吸虫病疗法的选择	43
9. 丝虫病的特殊临床表现	51
10. 丝虫病的治疗进展	55
11. 婴儿钩虫病诊疗问题	63
12. 钩虫病药物治疗进展	70
13. 蛲虫病的治疗进展	77
14. 蓝氏贾第鞭毛虫病	82
15. 猪带绦虫病及猪囊虫病	89
16. 曼氏迭宫绦虫病	95
17. 微小膜壳绦虫病	97
18. 缩小膜壳绦虫病	100
19. 旋毛虫病	101
20. 结膜吸吮线虫病	106
21. 美丽筒线虫病	108
22. 猪巨吻棘头虫病	110
23. 疟疾病原检查和免疫诊断的现状和展望	112
24. 间日疟发作期症状及特殊的临床表现	117
25. 疟疾凶险型发作及治疗	127
26. 黑尿热及其治疗	137
27. 疟疾复发的机理	141
28. 抗疟药物与疟疾的治疗	147
29. 阿米巴病研究概况	160
30. 我国黑热病概况	175
31. 常见寄生虫病的呼吸系统表现	181
32. 寄生虫感染的变态反应和免疫病理	192
33. 间接红细胞凝集试验在寄生虫病诊断中的应用	197
34. 人体寄生虫病周围血液中嗜酸性粒细胞的变化	204
索引	213

血吸虫病免疫机理研究的近况

潘 孺 荪

(上海第二医学院)

一、杀伤童虫的机理.....	1
二、成虫(或较大年龄童虫)逃避免疫攻击的机理.....	3
三、肝脏虫卵肉芽肿的发病机理.....	4

一、杀伤童虫的机理

最近认为血吸虫病免疫攻击的靶子主要为早期童虫,而有效免疫原可能来自童虫或成虫。在狒狒经曼氏血吸虫(Domian, 1972)或埃及血吸虫(Webbe, 1976)的成虫转移实验,分别表明对攻击感染不产生免疫力或仅影响其生殖力而不影响虫体负荷。X线照射恒河猴日本血吸虫尾蚴免疫接种实验显示晚期童虫或成虫的代谢产物可诱导产生抑制虫体生长、发育及生殖而导致其死亡的免疫力(Hsu, HF & Hsu, SYL, 1979)。感染曼氏血吸虫小鼠的循环抗原或其复合物有可能参与对血吸虫免疫应答的效应机理(Snatoro et al, 1979)。如Andrade(1978)指出,血吸虫循环抗原为成虫所分泌而它的决定簇存在于童虫的事实,提示可能符合Smither和Terry(1967)关于抗再感染免疫虽为成虫所激发而却是针对童虫的假说。Philips(1979, 1978)认为免疫大鼠针对曼氏血吸虫童虫的抗力系活幼虫所激发,而抽提物较差,成虫及虫卵抽提物无效;然而不能排除它们作为期特异抗原的重要性。

参与杀伤日本血吸虫童虫的免疫球蛋白及补体为IgE、IgG、IgM、IgA及C₃。IgA的作用比IgE更强,可能起调节、增强及抑制作用。IgM可能对IgA及IgG有调节作用(Hsu, HF & Hsu, SYL, 1979)。免疫荧光检查:在曼氏血吸虫感染的免疫球蛋白为IgG、IgM及IgE而无IgA(Andrade, 1978),但辐射免疫扩散显示存在IgA,惟其量少(Santoro 1979)。保护性免疫中的效应细胞为嗜中性粒细胞,嗜酸性粒细胞,嗜碱性粒细胞,巨噬细胞及肥大细胞,它们均有IgE受体(Capron等1977)。自然感染及照射尾蚴免疫接种显然通过刺激致敏T细胞及B细胞而产生抗力(Philips等, 1977)。T细胞作为B细胞的辅助细胞,以日本血吸虫感染小鼠,去除胸腺依赖淋巴细胞后,反应素抗体(IgE)即消失。在去除胸腺大鼠则几乎所有体液反应都受到抑制(Hsu, HF & Hsu, SYL, 1979)。在曼氏血吸虫感染,在抗原作用下, IgE及IgG的产生需要T细胞。在缺乏T细胞的裸鼠不能测得IgE及IgG抗体,而在隐性杂合型有胸腺小鼠感染的49天即可产生IgE及IgG,并在血流中保持10月。裸鼠因缺乏反应素而不能产生局部

嗜酸性粒细胞反应 (Hsu等, 1976)。

补体依赖抗体IgG₁及IgG₂可活化大鼠及豚鼠的嗜中性粒细胞, 释放细胞溶解酶作用于曼氏血吸虫童虫体表 (Dean等1974, 1975)。在大鼠、狒狒及人体, IgE或IgE复合物可不依赖补体而活化巨噬细胞, 以杀伤曼氏血吸虫童虫 (Capron等, 1975, 1977)。嗜酸性粒细胞粘附于血吸虫童虫可由补体 (C₃b) 受体 (Ottensen等, 1977) 或免疫球蛋白 (IgG) Fc受体 (Capron等, 1977) 介导。C₃介导嗜酸性粒细胞粘附于童虫及脱粒时需要钙离子参与。体外孵育试验表明, 加入依地酸 (EDTA) 及镁离子即可防止粘附阻止脱粒, 并抑制标记于童虫体表 C⁵₁ 的释放。标记童虫的释放 C⁵₁, 可表明嗜酸性粒细胞对童虫具有损伤作用 (David, 1977)。当IgG不依赖补体而结合嗜酸性粒细胞时, 即刺激这些细胞分泌过氧化物酶并作用于童虫体表。细胞毒性过程需要获自糖酵解途径的能量 (David & Butterworth等, 1977), 而糖酵解抑制物象细胞弛缓素 (cytochalasin B) 可完全抑制嗜酸性粒细胞损伤童虫的作用。血吸虫病患者的嗜酸性粒细胞可能由于其Fc受体已被免疫复合物所封闭而失去其损伤童虫的效应。体外试验表明, 嗜酸性粒细胞的功能可由于加入外源性免疫复合物而被封闭, 但可通过细胞表面胰蛋白酶化而得以恢复 (Philips等, 1977)。抗原与肥大细胞上IgE结合, 使肥大细胞脱粒而释放过敏症嗜酸性粒细胞趋化因子 (ECF-A), 吸引嗜酸性粒细胞至童虫附近 (Hsu等, 1977)。这两种细胞均具粘附童虫体表的性能, 但肥大细胞不能杀死童虫而可增强嗜酸性粒细胞杀伤童虫的作用 (Capron, 1978)。

嗜酸性粒细胞颗粒有若干形式 (Gleich, 1977), 其一为含过氧化酶的电子密集基质及类晶体 (夏莱二氏晶体) 核心; 其二为比含晶体为小的颗粒, 见于人体, 内含有过氧化物酶、酸性磷酸酶及芳基硫酸酯酶 (arylsulfatase); 其三为比含类晶体颗粒者为大的第三种胞质细胞器, 其包涵物是否具有过氧化物酶作用并不明确。它见于高度嗜酸性粒细胞增多症及伴有嗜酸性粒细胞增多的各种疾病患者的血液。溶解性颗粒经Sephadex G-50分馏的第一峰为过氧化物酶, 第二峰则推测为主要碱性蛋白质 (major basic protein, MBP)。MBP可灭活肥大细胞释放肝素。它并可与童虫表膜的酸性簇起相互作用 (David等, 1977)。嗜酸性粒细胞为对寄生虫的杀伤细胞, 并对亲同细胞的超敏反应有调节作用。该细胞含有不同的酶性物质, 组织胺酶可灭活肥大细胞所释放的组织胺, 芳基硫酸酯酶可灭活过敏症慢反应物质 (SRS-A), 磷酸酶D可降解血小板活化因子 (PAF)。嗜酸性粒细胞在被吸引至童虫侵袭组织处后可发生双重作用, 其一为通过象灭活肥大细胞所释放的酶而抑制寄生虫抗原所诱导的超敏反应, 其二为通过抗体依赖毒性产物 (氧、磷脂酶D) 而直接损伤童虫 (Goetzl & Austin, 1977)。Sher (1977), 表明裸鼠缺乏嗜酸性粒细胞杀伤童虫效应的机理似为体液性而非细胞性成分, 并提示一种抗体或免疫复合物吸引嗜酸性粒细胞至童虫处。有的作者认为侵袭童虫可由细菌佐剂处理而非特异地被杀死, 如卡介苗 (Bacille Calmett-Guerin, BCG) 可增强对曼氏血吸虫感染的抗力 (Cox, 1978), BCG或短小棒状杆菌 (*C. parvum*) 活化巨噬细胞在体外培育中可非特异地杀死童虫 (Mahmound等1979)。Sher (1977) 提示, 这些特异性及非特异性损伤童虫机理相对重要性的争论, 可能影响有关血吸虫病疫苗展望的论点。

Askenase (1977) 指出, 用活尾蚴攻击的皮肤穿越处的反应特征之一为嗜碱性粒

细胞的浸润。组织淋巴细胞及/或抗体的作用,通过趋化因子,可导致各种细胞包括嗜碱性粒细胞的到达。抗原作用于IgE结合的嗜碱性粒细胞而引起脱粒及释放血管活性介质。嗜碱性粒细胞迟发型反应——皮肤嗜碱性粒细胞过敏症(Cutaneous basophilic hypersensitivity, CBH)提供一种局部加强过敏反应的机理。释放的血管活性胺不仅对于童虫有直接毒性效应,并可充实从血管至组织炎症处的抗体而使其发挥作用。嗜碱性粒细胞脱粒而释放的嗜酸性粒细胞趋化因子,可能将后者带至损伤虫体附近,血管活性胺亦能帮助单核细胞从血液进入组织,并受T淋巴细胞控制而分化为巨噬细胞。CBH应答为黑猩猩及狒狒对血吸虫感染的免疫应答特征,因此亦有可能发生于人体。作者认为,若皮肤嗜碱性粒细胞应答可防止更多尾蚴的穿越或限制童虫的最后成熟,那么疫苗试验应对可诱导CBH者加以优先选择。

上述不同动物模型所表明的杀伤童虫机理是复杂的。体外试验结果是否见于体内以及某些是否还可能与体内若干环节有所联系,尚有待于今后的探究。

二、成虫(或较大年龄童虫) 逃避免疫攻击的机理

血吸虫尾蚴在穿越皮肤三天内由原来的3-层膜变为7-层膜,并失去大部糖萼。这是一般血液寄生虫所共有的结构,可能为了适应血管内寄生之故。在曼氏血吸虫穿越皮肤后60分钟内开始出现,3小时内完成。成虫表皮有许多膜体,一般认为它们可能涉及外膜的修补及换置。由于外膜(膜萼)是在不断地破坏和重新形成(Wilson等, 1977; Smithers等, 1977), Wilson(1977)认为膜萼在表皮上面的快速周转是虫体逃避免疫攻击的机理之一。它可能通过若干方式以完成这种功能,象提供一种简单的物理屏障那样阻止抗体、巨噬细胞或淋巴细胞与结合表皮的质膜相接触,或以更为直接的化学方式抑制抗原抗体反应或淋巴细胞及巨噬细胞的攻击及/或干扰。随着童虫的发育将获得宿主抗原而不再被视为异物,并失去交替(C₃)途径活化补体的性能,发生膜内颗粒(IMP)的重新分配,明显失去伴随着膜周转的包涵体。血清细胞毒性可为童虫所吸收而成虫则不能,提示嗜酸粒细胞介导的抗原决定簇可能不存在于成虫体表或为宿主物质所掩盖(Betterworth, 1977)。获自小白鼠及恒河猴的虫体均有与小白鼠 α -巨球蛋白发生交叉反应的表面抗原。由于猴 α -巨球蛋白与小白鼠者缺乏交叉反应,可以认为虫体表面宿主物质为寄生虫所合成,也就是说内源性的。血吸虫体表的糖脂类血型物质获自宿主而不是由寄生虫所合成,也就是说外源性的(Dean, 1974; Colding, 1977)。获自小鼠肺内曼氏血吸虫童虫的体表上可由血清学方法测得鼠类主要组织相容性复体(major histocompatibility complex, MHC)K_L亚区的基因产物。这种伪装可使较大年龄的童虫得以逃避宿主的免疫攻击(Sher, 1978)。血吸虫在人体内获得的宿主抗原为A、B及H血型物质,或可为Lewis抗原、宿主抗原、抗体或补体等封闭虫体表位,也可导致成虫逃避宿主的免疫攻击。

在高度血吸虫病流行区的患者,可能产生对再感染的耐受性(Memorandum, Bull WHO, 1974),这种耐受性可妨碍对再感染产生抗力。动物实验亦表明重感染可产生免疫抑制状态。感染曼氏血吸虫的小鼠经绵羊红细胞免疫后,用脾脏淋巴细胞花环(RFC)试验及空斑形成的细胞转化(PFC)试验,借以观察免疫抑制状态。重感染(50

条/鼠)者近8周仍未恢复;25条/鼠者4周出现,10天消失;轻感染者无(Mota-Santoz, 1976)。小鼠感染曼氏血吸虫过程中发生的免疫抑制是由成虫而非虫卵所引起。抗原来自成虫外膜。在慢性感染的小鼠经绵羊红细胞(胸腺依赖抗原)或细菌脂多糖(胸腺不依赖)攻击后,它们的脾内表明有为数较少的产生抗体细胞,对红细胞迟发型超敏应答亦受到抑制;用Oxaminquine治疗后30天,免疫抑制状态逆转因此免疫抑制状态亦有利于成虫的生存。总之,血吸虫成虫(或较大年龄童虫)对抗宿主的免疫攻击,主要是通过掩盖抗原表位或封闭Fc受体外表结构,膜转运以及诱导宿主免疫抑制等有效逃避机理。虫体表膜本身的改变亦可能为逃避机理之一。

三、肝脏虫卵肉芽肿的发病机理

血吸虫病所表现的尾蚴性皮炎、急性和慢性血吸虫病、肝脾型血吸虫病和肾小球肾炎等均属免疫性疾病。免疫复合物除可引起血清病样急性血吸虫病外,还可诱发日本血吸虫卵肝脾肉芽肿及肾小球肾炎。在这些病型中,以肝脏血吸虫卵肉芽肿最为重要。因此本文将重点加以叙述。在慢性血吸虫病,肝脏的无血管新生肉芽肿可发展为纤维化和门脉血流阻塞及动脉代偿而终于成为肝脾型血吸虫病。

Warren(1975)曾指出,在感染日本血吸虫的小鼠、田鼠及猩猩等动物和感染曼氏血吸虫动物所致的虫卵肉芽肿存在若干显著差异。日本血吸虫卵周围坏死全部由嗜酸粒细胞所组成,并在门脉周围炎症反应和肉芽肿内见有大量浆细胞。后者表明有大量抗体形成。此外,在肝脏切片还可见Hoeppli氏现象,此与体外的环卵沉淀反应相类似,可能为虫卵周围形成的免疫复合物。上述变化在曼氏血吸虫卵肉芽肿则为罕见。在实验动物,曼氏血吸虫卵可经腹腔注射使其致敏;而日本血吸虫卵则必须先经皮下注射并加佐剂才能引起对以后注射到肺部的虫卵周围发生肉芽肿超敏反应。曼氏血吸虫卵肉芽肿可用致敏淋巴细胞而不能用血清转移(Warren称之为迟发型超敏性,而Von Lichtenberg则称之为T-细胞依赖性)。Von Lichtenberg(1978)指出,曼氏血吸虫卵肉芽肿反应并非一种简单的迟发型超敏性,而是由多种免疫调节所控制。最初通过T细胞的细胞介导免疫(CMI)和部分B细胞活性,随后肉芽肿大小及其细胞组成受T和B细胞亚群的影响。关于日本血吸虫卵从组织分离纯化后是否能保持它们的重要代谢产物或抗原决定簇,迄今还不明确。注射纯化日本血吸虫卵于动物肺部不产生与自然感染一样的肉芽肿,但产生类似异物反应所引起的较小损害。日本血吸虫卵肉芽肿反应可能为B细胞介导。这种肉芽肿是由抗体介导的速发型超敏性所致,这与曼氏血吸虫卵肉芽肿显著不同。(Warren, 1978; Pelley, 1977)报道,在分离和纯化曼氏血吸虫可溶性虫卵抗原(SEA)时获得MSA₁、MSA₂和MSA₃三种抗原性物质,其中MSA系一种分子量为50,000的糖蛋白,为肉芽肿形成的主要抗原。

Warren(1977)在关于肉芽肿超敏性调节机理的描述中指出,最初将“免疫病理应答性的降低”称为“宿主应答性的改变”,后又称之为“内源性脱敏”,现今名为“调节”。Boros和Colley均认为肉芽肿超敏性调节可能涉及体液和细胞免疫。Oberlin(1977)指出,田鼠在感染曼氏血吸虫过程中对SEA的细胞和体液应答仅在开始产卵后才能测得。肝脾肉芽肿大小在感染后1周达高峰,而后迅速减小。体内对SEA的细胞介导免疫(淋巴母细胞转化)在感染后12~16周反应达高峰,随后则下降,与体外淋

巴细胞对SEA的反应性降低相平行。慢性感染对非特异的T细胞有丝分裂原、植物血凝素M的应答亦减少,抗SEA抗体产生后水平快速上升直至感染后10周以后可维持较高水平。在感染慢性期,抗体保持高滴度而细胞介导的免疫应答则被抑制。虽然抗体对于肉芽肿形成似不起作用,但肉芽肿自然缩小可能为体液免疫机理抑制细胞免疫应答的结果。细胞免疫的封闭可能是通过抗体或抗原抗体复合物介导。有人认为免疫抑制可能改善血吸虫患者的临床状况;但Von Lichtenberg(1978)指出,根据他们在裸鼠研究的结果并不令人鼓舞。某些实验表明,曼氏血吸虫异合子免疫活性小鼠所产生的正常超敏性肉芽肿虽不显示明显肝细胞损害,然而围绕这些肉芽肿的肝细胞小梁却有变形和小胆管增生。肉芽肿除有其有害作用外,至少还有保护宿主组织不受虫卵分泌物引起肝细胞坏死的毒性作用。在慢性血吸虫病,并可能防止抗原抗体复合物引起的肾小球肾炎。Von Lichtenberg(1964)首次指出,裸鼠肝脏损害虫卵毒性产物在体内扩散的作用可能在免疫小鼠因其抗原被隔集于肉芽肿内而减弱。虫卵肉芽肿超敏性的T细胞依赖性已为Warren、Colley及Byram所表明。

最近,Pelley和Warren(1978)及其他工作者在实验室测得了三种免疫调节系统:①血清转移实验提示抗体介导的免疫阻塞在调节肉芽肿形成——抗原定量,可能有助于阐明阻塞机理。②细胞转移实验表明,抑制性T细胞可抑制对虫卵的细胞介导超敏反应;淋巴激活素试验测定特异抑制细胞可能有助于监视在人体的这种活性。③有丝分裂原——诱导的淋巴细胞合成DNA,在慢性血吸虫病受到抑制。用该系统可检查血吸虫患者的非特异性血吸虫诱导的抑制细胞。

总之,在日本血吸虫病和曼氏血吸虫病的肝脏虫卵肉芽肿有所不同。日本血吸虫产卵多,其肉芽肿亦较曼氏血吸虫者为大。前者主要由B细胞所介导,为抗体介导的速发型超敏性,而后者则为由细胞(T细胞及部分B细胞)介导的迟发型超敏性。日本血吸虫卵肝脏肉芽肿切片中见有大量嗜酸粒细胞和浆细胞以及围绕虫卵的放射型嗜酸性物质,而Hopeli氏现象在曼氏血吸虫卵肝脏肉芽肿中则罕见。在曼氏血吸虫卵肉芽肿反应的调节机理中,抑制性T细胞可能起着重要作用。

我们先前的实验表明,感染日本血吸虫的动物经有效化疗后,肝脏虫卵肉芽肿可以消退和纤维化或完全被吸收而肝脏恢复正常。临床观察证实,肝脾型日本血吸虫病患者经切脾等外科手术及有效中西结合治疗后,甚至腹水型亦可以完全恢复健康。

2

日本血吸虫病化学治疗的近况

刘 猷 陆广华

(上海市血吸虫病防治研究所)

一、吡喹酮.....	6
(一) 药理.....	7
(二) 临床试用.....	7
二、硝硫氰胺.....	8
(一) 药理.....	8
(二) 临床试用.....	9
三、目前尚在应用的几种药物与疗法的评价.....	10
四、结语.....	10

抗血吸虫药物的疗效,取决于许多因素,如虫的种属、感染期,宿主的感染度、性别、年龄、免疫状态和对药物的耐受性,药物的剂量、疗程等。许多对埃及血吸虫(如敌百虫、硝咪唑)、曼氏血吸虫(如羟氨喹)有效的药物,对日本血吸虫的疗效较差或无效。即使是有效的药物,其相等的剂量疗程对同一种属血吸虫的重感染、急性期、晚期、儿童患者的治愈率也较低。因此,理想的药物应具有下列优点:①毒性小,副作用轻,能为绝大多数患者(包括年老体弱、有夹杂病者)所耐受。②疗效高,对人类的三种主要血吸虫(日本、曼氏、埃及)的各期(童虫和成虫)均有杀虫作用。③疗程短,使用方便,最好一剂或一天口服有效。④代谢、排泄快,安全度大,无后遗症或延迟反应;无致突变、致癌、致畸胎作用。

近25年我国广泛采用了酒石酸锑钾的长、短程疗法,没食子酸锑(锑273)、血防846、敌百虫和呋喃丙胺联合疗法,虽取得一定成绩,显著降低了人群感染率,但由于这些药物的毒性大,反应重,疗效不够理想,影响了消灭血吸虫病的进展。

七十年代,国外合成广谱抗蠕虫药硝硫氰胺与吡喹酮,对日本、埃及、曼氏、间插、梅氏血吸虫病均有疗效,为血吸虫病的化疗作出了重大贡献。1975年后我国也先后合成,经动物试验、临床试用和现场推广,证明对日本血吸虫确有超越过去所用药物的疗效。

一、吡 喹 酮

吡喹酮(Pyquiton国外名Praziquantel,Biltricide,Embay8440)吡喹酮是以异喹啉为原料合成的吡嗪并异喹啉化合物,化学名为2-环己甲羰基1,3,4,6,7,11b-六氢-2H吡嗪并[2,1- α]异喹啉-4-酮。有效成份为吸湿、无色、无臭、味微苦的结晶粉末,化

学性能较稳定。原药为脂溶性，易溶于氯仿、二甲亚胺，稍溶于乙醇，几不溶于水。

(一) 药理

1. 毒性 本药毒性较低，小鼠一次口服的LD₅₀为2.18±0.34克/公斤，犬一次口服超治愈剂量（100毫克/公斤）可很好耐受。小鼠、家兔大剂量亚毒性试验，先见镇静，继出现抽搐、颤抖、呼吸缓慢而深，以至死亡。犬静脉注射较大剂量时，常见室性心动过速与心室颤动。病理检查：中毒量可引起肝细胞浊肿、空泡变性；心肌局灶性颗粒变性；肾小球充血与肾小管上皮细胞浊肿。

治疗剂量对心血管、神经系统、血液、骨髓、肝、肾无明显功能影响和病理异常，无致畸胎及致突变作用。

2. 药理学 以¹⁴C（或³H）标记的吡喹酮口服，能迅速从胃肠道吸收，于1~1 $\frac{1}{2}$ 小时血浓度达高峰，原药半衰期为1~2小时；原药加代谢物的半衰期为4~8小时。口服给药，首次通过效应较强，经肝脏迅速转化为水溶性代谢物，因此，门静脉血浓度较周围血浓度高3~10倍。每天口服1次，连服3天，未见药物血浓度积蓄上升；如每天药量分3次服，血浓度随给药次数增加而递增。80%经肾脏排泄，其中90%在最初24小时内排出，在各脏器中无明显药物蓄积。胆汁内药物出现较快，但90%为水溶性代谢物，对华支睾吸虫仍有杀灭作用。

3. 杀虫作用和杀虫机理 吡喹酮的杀虫作用迅速而强烈，其杀虫机理可能涉及多方面的作用。药理研究证明：（1）本药能促使成虫迅速肝移。成虫接触含药培养液后，先表现活动兴奋，继短期兴奋后即转为挛缩，这种活动兴奋系吡喹酮本身对血吸虫具有5-羟色胺样作用，或5-羟色胺受体激活剂的作用；虫肌挛缩与钙离子有密切关系。（2）电镜观察，本药对血吸虫虫体的皮层、合体细胞和肌纤维等超微结构具有明显的损害，因此可影响皮层的吸收功能，特别是成虫对葡萄糖的摄入明显减少；吡喹酮同时具有促进虫体糖原分解的作用，致虫体糖原含量迅速减低，能量来源缺乏，这种葡萄糖摄入和糖原合成的抑制，可能是杀虫作用的一个重要环节。（3）虫体表层破坏后，使虫体体表抗原暴露，从而不能逃避宿主的免疫细胞攻击与吞噬，对杀虫作用也具有重要意义。

吡喹酮的疗效不受虫种、虫株及宿主的性别、年龄或种属的影响，对感染1周内的童虫和4周以上的成虫均有较好的作用，对感染后2~4周龄的童虫较不敏感。对组织内的虫卵无杀灭作用，但毛蚴一旦孵出则立即被杀死，因之，在服药期粪孵大多阴性，沉淀中可找到死的或活动减弱的毛蚴。吡喹酮对尾蚴亦有杀灭作用，并能抑制感染钉螺肝脏内的母抱蚴发育成熟。

4. 经国内外反复研究证明，本药无致突变、致畸胎作用。

(二) 临床试用

1. 疗效 据国内数万例临床试用，其中多数为总量每公斤体重60毫克2天疗法，少数也采用45毫克/公斤1天疗法和90毫克/公斤2天疗法；急性血吸虫病曾采用总量120~140毫克/公斤6天疗法。治疗后6个月至1年的随访，慢性血吸虫病粪便沉孵阴转率为95~99%，治疗后3年仍保持95%左右；儿童的疗效略差。60毫克/公斤2天疗法的疗效优于45毫克/公斤1天疗法。急性血吸虫病平均于9.5±0.8天体温正常，症状体征显著改善，远期粪孵阴转为89%。

世界卫生组织(WHO)曾组织协作组,分别在赞比亚(埃及血吸虫)、巴西(曼氏血吸虫)、菲律宾(日本血吸虫)和日本、印尼等地进行了临床观察。治疗对象日本、曼氏血吸虫病均为每克粪便平均虫卵在100只以上者,埃及血吸虫病为每毫升尿内虫卵50只以上者,治后6个月和1年随访,发现日本血吸虫病60毫克/公斤1天疗法组的阴转率分别为80%和71%;50毫克/公斤1次顿服组阴转率分别为76%和54%。曼氏血吸虫病20毫克/公斤与50毫克1次顿服组12个月的阴转率均为96%。埃及血吸虫病1年的阴转率为97.5%。

2.副作用 国内经严格观察,98%以上患者能按期完成疗程,约1/4~1/2患者无反应。主要副作用为头昏、腿酸、乏力、头痛;个别亦见嗜睡、眩晕、肌肉震颤、肢端麻木、视力模糊、和晕厥。大多轻微而短暂,于服药半小时后出现,2小时内消失。其次为心悸、胸闷、早搏(约3~5%),心电图示T波减低,个别见房性、交界性、室性早搏。消化系反应轻微,偶见腹痛,是否与药物反应有关尚难肯定。皮疹发生率为0.5~3.5%,个别伴血管神经性水肿,须中止治疗。疗程中未见脑电图异常和肝肾功能,CPK,LDH,ChE,造血系统功能等变化。曾试用于腹水消退后的晚期血吸虫病、夹杂有慢性肝炎、心血管病、慢性肾炎等的患者,除个别GPT发生短暂波动与诱发心绞痛发作外,多数能耐受。有变化者经处理后均恢复。出院后随访,绝大多数于2周内恢复劳动,仅个别患者的头昏、乏力延续1~3个月。夹杂慢性肝炎、肝硬化者治后3年随访,部分病情好转,未见肝功能恶化。

世界卫生组织协作组采用双盲法比较,发现除治疗组的头昏、嗜睡、上腹不适、腰痛略多于对照组外,余与对照组无显著差别;50毫克/公斤顿服组的反应略多于3×20毫克/公斤组。江苏血研所亦以双盲试验观察副反应,结果与上类似。

国内外临床试验的结论均认为本药对急性、慢性和晚期血吸虫病均有较好的疗效,疗程可缩短至1~2天,副作用轻,安全度大,能适用于有各种夹杂症的患者,是治疗日本血吸虫病较理想的药物。同时还兼有治疗各种绦虫病、囊虫病、华支睾吸虫病、姜片虫病、肺吸虫病等作用。

二、硝硫氰胺

硝硫氰胺(Nithocyaminum或7505,国外代号为C9333-GO/CGP-4540)系二苯胺异硫氰基脂类化合物。为黄色结晶粉末,化学性质较稳定,不溶于水,微溶于丙酮、氯仿等有机溶媒,能溶于二甲亚砜及二甲基乙酰胺等溶剂。

(一)药理

1.毒性 本药毒性较低,动物最小致死量与治疗量之间的差距为3~5倍,小白鼠口服的LD₅₀PEG型为577±21.2毫克/公斤,微粉型为176±21.9毫克/公斤。较大剂量亚毒性动物试验,连续灌胃7~12天,动物表现为活动减少、食欲减退、体重下降、肌肉僵硬、共济失调,最后昏迷、呼吸抑制而死亡。心电图发现S-T、T波变化,肝功能有明显GPT上升。病理检查:中毒量见肝细胞水样变性和点状或灶性坏死;脑神经细胞空泡变性、液化、胶质细胞增生;心、肾组织学变化不明显。

本药经肠道细菌分解的代谢物有致突变作用,如同时口服红霉素可防止致突变代谢物的产生而不影响其杀虫作用。

2.药理动力学 以氘或³H标记本药,证实本药微粉型口服后能迅速从胃肠道吸

收，2小时血浓度达高峰，72小时内仍维持较高浓度，以后缓慢下降。血清中药物80%与清蛋白结合，其中约12%代谢为水溶性含氨基代谢物，以葡萄糖醛酸苷形式从尿中排泄，大部分系通过其它代谢途径从粪便中排泄。

药物在组织中的分布以肝和胆囊含量最高（包括胆汁），依次为肾、心、肺、小脑、脂肪、大脑、脾、肌肉、骨髓、睾丸、卵巢。药物在组织内停留时间较长。

3.杀虫作用和杀虫机理 体外有直接杀虫作用，可能是药物通过虫体皮层渗入引起表皮破溃，影响吸收功能，使虫体糖原减少。实验动物口服本药2小时后成虫100%肝转移，对三种人类血吸虫均有良好疗效。肝转移的成虫亦见表皮疏松肿胀、空泡变性，并有嗜酸粒细胞经表皮进入虫体，提示也可能因虫体表皮结构破坏暴露出成虫的表膜抗原，以致虫体无法逃避宿主的免疫攻击，终致死亡。

（二）临床试用

1.疗效 1975年以来我国先后在湖北、湖南、四川三省大规模临床试用，已治疗近80万各期血吸虫患者，微粉型总剂量按每公斤体重6~7毫克分3天晚上服用。治毕3个月的粪检阴转率为82~89%，6个月为82~87.6%。急性血吸虫病8~16天退热，3个月阴转率为74.5~97.7%。粗粉型因胃肠道吸收较差，已不采用。

本药注射剂治疗耕牛血吸虫病获得满意疗效。动物试验对钩虫、丝虫亦有一定疗效。

2.副作用 主要见于消化系与神经系。

（1）消化系 有腹痛、食欲减退、恶心、呕吐、肝区痛与压痛和黄疸（2~8%）。黄疸患者胆红素、碱性磷酸酶与谷-丙转氨酶明显升高。黄疸一般在停药1~2周后出现，起病前有发热、食欲减退、恶心、上腹痛等。黄疸持续时间大多为2~3周，个别长达90天。黄疸与本药对肝脏的直接损害有关，理由为：1）发生率与剂量密切相关；2）均有GPT显著上升；3）病理检查有肝细胞变性坏死和细胞器损伤；4）犬静注较大剂量可复制出速发性黄疸，基于病理有淤胆表现，也有作者认为本药可能兼有中毒—超敏所致的肝细胞—胆小管混合型肝损害。

（2）神经系 常见头昏、步态不稳、乏力、眩晕、并足直立试验阳性、眼球震颤（小脑前庭症候群）；其次为嗜睡、疲困、注意力涣散、记忆力减退、情感淡漠、反应迟钝（呆滞状态），肌肉颤动、肢体酸痛等。精神症状发生率为1~6%，表现有躁狂、忧郁、癫痫和癔病发作，脑电图检查多数正常。神经反应症状除头昏外，多数于停药1~2周后逐渐好转，但据荆州地区一年后随访尚有12%轻度头昏，个别伴有记忆力减退、乏力、多梦、肌颤、全身发麻等，值得今后注意。

（3）心血管系 少数患者曾出现心动过缓与血压短暂下降或房性、室性早搏等心律失常。有3例发生心源性脑缺血综合征（阿-斯氏综合征），1例未获挽救。心电图检查有10%的患者显示T波低平或倒置，但也有少数治前有早搏或束支传导阻滞者，疗程中无变化。

（4）其他少见副反应 有发热、皮疹、白细胞与血小板减少等。

硫硫氰胺国外临床试用例数较少。近5年经国内大规模的临床试用与药理研究证明，具有疗效高、疗程短、生产与使用方便、适应范围较广等优点。但由于本药在体内各器官有蓄积作用，特别对中枢神经与肝脏的影响较重，有半数以上的受治患者出现小

脑前庭症候群，约 5 % 产生肝脏损害，其中少数副作用延续时间较长，故今后尚须继续研究其副作用机理与防止措施。对于有慢性肝病、精神神经系疾病、心肌损害者应慎用。

三、目前尚在应用的几种药物与疗法的评价

酒石酸锑钾、没食子酸锑（锑273）在我国大规模应用多年，对消灭血吸虫病作出过一定贡献。但由于其毒性大、反应重、疗程长，许多患者不能耐受，因而疗效受到影响，推广也受到限制。呋喃丙胺与敌百虫联合疗法，虽提高了杀虫疗效，能适应较多夹杂症患者的治疗，但消化道反应重，特别可引起严重腹痛、腹泻与便血，限制了它的使用范围，并影响其应有的疗效。然而，无论锑剂或呋喃丙胺治疗均无后遗症，这是它们的唯一优点。

四、结 语

在我国，许多地区血吸虫病已接近消灭，绝大多数患者无临床症状，劳动力正常，因此病原治疗迫切要求使用绝对安全的药物，以免因药物治疗引起神经系和肝、心、肾的损害或后遗症，反而影响患者的健康和劳动力。硝硫氰胺与吡喹酮的合成，为日本血吸虫的化疗提供了理想的疗效。从药理与临床初步研究看来，吡喹酮的副作用远较硝硫氰胺为轻，并能适应一些夹杂有慢性肝、心、肾等疾病的血吸虫病患者的治疗。但是，应当指出，伴有严重夹杂疾病与年老体弱的患者，在采用化疗前，应首先衡量影响患者健康的主要因素是夹杂病还是血吸虫病。如果是夹杂病为主，甚至是难以治愈的疾病，如晚期肝硬化、慢性心力衰竭、肾功能衰竭、癌症、血液病等，则应当考虑对夹杂病的治疗而不是血吸虫病的化疗。吡喹酮虽是现有抗血吸虫病最理想的药物，但尚未经大规模治疗的考验，在推广应用中必须严格观察随访。硝硫氰胺应慎重掌握治疗指征，切勿滥用。在吡喹酮尚未普遍供应前，对于某些适应对象，锑273、呋喃丙胺与敌百虫联合疗法仍可考虑采用。

3

晚期血吸虫病的并发症和处理

陆广华 刘 献

(上海市血吸虫病防治研究所)

一、上消化道出血·····	11
(一) 病理和发病机理·····	11
(二) 临床表现·····	12
(三) 诊断与鉴别诊断·····	12
(四) 治疗·····	12
二、肝昏迷·····	14
(一) 发病机理·····	14
(二) 诱因·····	15
(三) 临床表现·····	15
(四) 诊断与鉴别诊断·····	15
(五) 治疗·····	15
三、腹水·····	16
(一) 发病机理·····	16
(二) 临床表现与鉴别诊断·····	17
(三) 治疗·····	17
四、结肠肉芽肿·····	19
(一) 病理和发病机理·····	19
(二) 临床表现·····	19
(三) 诊断与鉴别诊断·····	19
(四) 治疗·····	19

晚期血吸虫病常见的并发症有上消化道出血、肝昏迷、腹水和结肠肉芽肿等。这些并发症是促使病情恶化和死亡的重要原因，必须注意预防和积极控制。

一、上消化道出血

(一) 病理和发病机理 晚期血吸虫病常系反复重度感染，大量虫卵沉积于肝小叶周围的门静脉边枝和入口静脉，激发宿主的细胞体液免疫反应，形成广泛的虫卵肉芽肿与门脉周围炎，最后引起门脉周围纤维化，门静脉管壁增厚、弯曲、僵硬和阻塞，阻碍门静脉血流进入肝血窦，形成窦前门脉高压；加上纤维化区有大量血管新生构成海绵状