

抗蠕虫药吡喹酮的研究与应用

Praziquantel, an Anthelmintic Drug: Research and Application

主编 / 黄一心 肖树华

抗蠕虫药吡喹酮的研究与应用

Praziquantel, an Anthelmintic Drug: Research and Application

主 编 黄一心 肖树华

副主编 沈一平 钱承贵

主 审 陈名刚 王立英 夏 刚 周晓农

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

抗蠕虫药吡喹酮的研究与应用/黄一心等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2008. 1

ISBN 978-7-117-09666-9

I. 抗… II. 黄… III. ①抗蠕虫药-研究②抗蠕
虫药-临床应用 IV. R978. 63

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 193928 号

抗蠕虫药吡喹酮的研究与应用

主 编: 黄一心 肖树华

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 / 010-65264830

印 刷: 北京新丰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 19 插页: 4

字 数: 482 千字

版 次: 2008 年 1 月第 1 版 2008 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09666-9/R · 9667

定 价: 45.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

编者 (以姓氏拼音为序)

- 陈名刚 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所
管晓虹 南京医科大学
黄一心 江苏省寄生虫病防治研究所
梁幼生 江苏省寄生虫病防治研究所
钱承贵 中国农业科学院上海家畜寄生虫病研究所
沈一平 南京医科大学
汪 伟 江苏省寄生虫病防治研究所
吴玉龙 滨州医学院
肖树华 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所
张 骏 南京制药厂有限公司

审阅者 (以姓氏拼音为序)

- 陈名刚 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所
蒋作君 中华人民共和国卫生部
庞增祥 上海市华东疗养院
沈 杰 中国农业科学院上海家畜寄生虫病研究所
沈 纬 中国农业科学院上海家畜寄生虫病研究所
屠聿修 南京医科大学
王 锐 江苏省药物研究所
王立英 中华人民共和国卫生部
王在华 湖北省血吸虫病防治研究所
魏友海 中国水产科学研究院淡水渔业研究中心
吴中兴 江苏省寄生虫病防治研究所
夏 刚 中华人民共和国卫生部
詹 臻 南京中医药大学
周家修 江苏省寄生虫病防治研究所
周晓农 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所



主编简介



黄一心 男, 1944 年生, 江苏省人, 原籍福建省。江苏省寄生虫病防治研究所研究员。毕业于澳大利亚昆士兰大学 (University of Queensland, Australia), 获博士学位。从事内科临床和寄生虫病防治研究 40 余年。曾主编医学专著 1 本:《高效抗虫新药——吡喹酮》, 参编 4 本:《寄生虫病化学治疗》、《新编血吸虫病防治知识》、《人体寄生虫病化学药物防治》、*Globalization, Water, & Health*。主译医学书籍 6 本, 在国内外发表论文数十篇。主持研究项目“晚期血吸虫病流行病学调查”获江苏省医学科学技术进步奖二等奖。



肖树华 男, 湖北省黄陂人。1955 年毕业于原北京医学院, 在中国医学科学院寄生虫病研究所 (曾更名为中国预防医学科学院寄生虫病研究所, 现为中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所) 从事抗血吸虫和抗包虫药物研究 50 余年, 并与美国乔治华盛顿大学和瑞士热带病研究所合作进行钩虫病疫苗以及抗血吸虫和抗其他吸虫新药, 包括蒿甲醚、青蒿琥酯和三苯双脒在内的实验研究。在



国内外发表论文 200 余篇,参与编写抗寄生虫药物的教科书和专著 6 部。在所主持的研究项目中,有 3 项分别获得了 1978 年全国科学大会奖(敌百虫肛栓合并吡喹酮治疗血吸虫病新疗法)、1990 年卫生部科技进步奖二等奖(吡喹酮抗血吸虫作用机制的研究)和 2002 年国家科技进步奖二等奖和杜邦创新奖(蒿甲醚预防日本、曼氏和埃及血吸虫病的应用及基础研究)。



主要编写者及审阅者(自左至右):管晓虹、钱承贵、黄一心、沈一平、
陈名刚、肖树华、吴中兴、梁幼生

寄生虫病严重危害着人类的健康。在世界卫生组织确定的48种严重危害人类健康的疾病中,有40种是传染病和寄生虫病;在10种主要热带病中,有7种是寄生虫病。并且,人类的活动给寄生虫病带来了一系列新的问题。例如,“温室效应”造成了全球气候变暖,使一些寄生虫及其媒介生存和活动的范围、空间扩大;“厄尔尼诺现象”造成的洪涝灾害给血吸虫病流行区的血防工作增加了困难;宠物热使许多无辜的婴儿因先天性弓形虫感染而遭受出生缺陷;旅游业的发展导致贾第虫病及一些人兽共患寄生虫病流行,而生活方式的多样化使性源性寄生虫病的增多,以及饮食文化的广泛交流带来食源性寄生虫病问题……因此,寄生虫病的防治任重而道远。

防治寄生虫病,一靠防,要以预防为主;二靠治,要有较理想的药物。而治也有防的作用,因为减少了传染源。在较理想的抗寄生虫药物中,吡喹酮和青蒿素值得一提。吡喹酮是德国人发明的,取自化合物;青蒿素是中国人发现的,来自中草药。它们的问世,给一些重要寄生虫病的治疗带来了革命性的变化,也为今后新的抗寄生虫药物的研制提供了有益的启示,因而有必要对它们进行系统的总结。

《抗蠕虫药吡喹酮的研究与应用》一书对吡喹酮的药理及其抗蠕虫作用进行了系统的总结和介绍,并涉及“耐药性与抗药性”、“免疫依赖性与免疫协同性”、“吡喹酮的生产、质量控制、贮存及制剂改进”等问题的阐明和研究,是迄今为止,我国有关吡喹酮知识介绍较全面的“百科全书”。此书编写者均为我国长期

从事寄生虫学和抗寄生虫药物研究的知名专家、学者,因而使此书具有较强的理论性、实用性和权威性。可以预料,该书的影响不但会随着吡喹酮的“得宠”而加强,而且不会随着吡喹酮的有朝一日“失宠”而消失。

受托写序,绌短汲深。“太仓之粟、陈陈相因”,盖难脱窠臼矣。是为序。

蒋作君

丙戌年孟春于北京

内 容 提 要

吡喹酮是高效广谱抗寄生虫药,对寄生于人体和动物的多种寄生虫,特别是对血吸虫、华支睾吸虫、并殖吸虫、姜片虫和多种绦虫的成虫及幼虫等都有显著的杀虫作用,且毒性低,使用方便。20世纪70年代以来,吡喹酮的研制成功和广泛应用开创了寄生虫病,尤其是血吸虫病化学治疗的新篇章,具有里程碑的意义,且对进一步控制血吸虫病、其他吸虫病和绦虫病等将继续发挥重大作用。

本书根据大量国内外文献资料并结合作者的实验研究、临床研究及防治工作实践,对吡喹酮的药理学、临床应用及其在寄生虫病防治规划中的应用等作了系统而深入的介绍与总结,并就吡喹酮的耐药性与抗药性和免疫依赖性与免疫协同性等深层次问题进行了研讨和阐述,是一部较全面介绍国内外吡喹酮研究和应用的专著。此书编写者均为我国长期从事寄生虫学和抗寄生虫药物研究的知名专家、学者,使此书具有较强的理论性、实用性和权威性。该书可供寄生虫病防治工作者、临床医生、药学工作者、兽医和医学院校师生等参考。

编者的话

2 寄生虫病是一个古老的疾病,人们与其进行了长期的斗争,但是至今它仍然是一个严重危害人类健康的公共卫生问题,尤其是在发展中国家的广大农村地区。在与寄生虫病的斗争中,抗寄生虫药物起着十分重要的作用。然而,在 20 世纪 70 年代以前,一些重要的寄生虫病,例如血吸虫病和囊尾蚴病等却缺乏安全有效的治疗药物。在吡喹酮问世前的 50 余年间,日本血吸虫病的病原治疗药物主要是锑剂(酒石酸锑钾)。常规的锑剂疗法是静脉注射,疗程 20 d,治愈率约 70%。但是 90% 以上的受治者心电图检查示有心肌受损,个别受治者可突然发生“阿斯综合征(Aase's syndrome)”,如果抢救不及时,往往导致死亡。由于受治的病人总数巨大,即使每年是万分之几的死亡率,医护人员和卫生行政领导都将面临着巨大的压力,有时面对刚刚还谈笑风生的血吸虫病患者,注射完锑剂后不久便抽搐、昏迷甚至死亡,医务人员也欲哭无泪!而一些患者由于惧怕锑剂的不良反应或者因为合并其他较重疾病而长期未能接受病原治疗,最后转变成晚期血吸虫病,失去了治愈的机会。

20 世纪 70 年代,吡喹酮在德国研制成功,首先发现它具有抗绦虫作用,不久又发现它具有很好的治疗血吸虫病的效果。我国学者得悉这一信息后,在缺乏资料的情况下开展研究,在短期内合成了吡喹酮,并通过动物试验证实其具有很好的抗日本血吸虫作用。进而在南方十三省、市、自治区血吸虫病研究委员会的统一领导下,开展了吡喹酮治疗日本血吸虫病的临床研究。获得成功后,又组织了吡喹酮的生产和推广应用,极大地推动了

我国血吸虫病防治工作。在整个过程中,我国老一辈药学、药理学、临床医学、流行病学专家、各级血吸虫病防治部门领导及基层防治单位工作人员等都付出了辛勤的劳动,做出了巨大的贡献!

吡喹酮毒性很低,而疗效很高,对血吸虫、华支睾吸虫、并殖吸虫、姜片虫和多种绦虫的成虫及幼虫等都有显著的杀灭作用,常规剂量下,寄生虫学治愈率可达90%以上,可以口服,疗程很短,治疗慢性血吸虫病仅需1~2 d,甚或1剂。这不能不说是个奇迹!它的出现和广泛应用标志着血吸虫病的防治迈入了一个新的阶段。世界卫生组织亦据此提出以控制疾病取代灭螺阻断传播的防治血吸虫病策略。从20世纪80年代至今,我国累计有5 000万例(次)以上血吸虫病患者接受了吡喹酮治疗(包括扩大化疗),而全世界受治者远超过1亿人次。我国在1991~2000年,约有349万余头(次)耕牛接受了吡喹酮治疗(包括扩大化疗)。在这30余年中,世界各国科学家和寄生虫病防治工作者开展了大量有关吡喹酮的实验研究、临床研究和现场防治应用方法的研究等,取得了丰硕的成果。本专著试图系统地总结和介绍有关这方面的成果和经验。

在卫生部有关领导的支持下,本书编者根据大量国内外文献资料并结合自己的实验研究、临床研究及防治工作实践,对吡喹酮的药理学、临床应用和在寄生虫病防治规划中的应用等作了系统的综述和总结,并涉及“耐药性与抗药性”、“免疫依赖性”与“免疫协同性”等深层次的问题。由于本书是由国内多位专家撰写,在文字风格上略有不同,虽经主编统稿,尚难以一致,同时为了保持各章的完整性,少数内容略有重复。本书在引用文献资料上十分严谨,所有文献均详细注明出处,既尊重原作者,也便于读者查阅和参考。著录文献格式为哈佛体系,杂志列卷未列期,但对尚无卷号或虽有卷号但页码分期编排的杂志(主要是兽医类杂志)仍列出期。对欧美药典等,因原著上不注明作者

和出版社等,其著录格式为特例。本书文字上亦字斟句酌,例如本书的英文名称,曾与澳大利亚学者 Lenore Manderson 和 James Christensen 多次讨论,其中“抗蠕虫药”一词,多种词典上共有 4 种拼写法: Anthelmintic, Anthelminthic, Antihelminthic 和 Äntihelminthic,最后定为最常应用的 Anthelmintic;又如,将“间接血凝试验(IHA)滴度 ≥ 10 为阳性”改为更加科学的“间接血凝试验(IHA)滴度(倒数) ≥ 10 为阳性”。当然,疏漏之处,也在所难免,希望读者见谅和指正。

4 本书在编写过程中得到卫生部蒋作君副部长、卫生部疾病控制局血吸虫病防治管理处王立英处长、夏刚副处长、卫生部血吸虫病专家咨询委员会周晓农主任委员的支持,也得到江苏省血吸虫病防治研究所老一辈专家周家修研究员、高琪所长、卞荷娟副书记、王雷平副所长、金进兴调研员以及余传信博士、史进博士、李洪军硕士、茹炜炜硕士、吴伟主治医师、吉兆华医师、孙明玉、黄影等同志,中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所朱良同志、湖南省寄生虫病防治研究所宗道明主任医师、江苏省昆山市疾病控制中心王德威主任医师以及澳大利亚墨尔本大学 Lenore Manderson 教授和昆士兰大学 James Christensen 先生的帮助和支持,在此深表感谢!

黄一心 肖树华

2007-03-27



第一章 概述	1
第一节 血吸虫病的流行概况与危害	1
第二节 其他主要蠕虫病的流行概况与危害	5
一、华支睾吸虫病	5
二、并殖吸虫病	6
三、姜片虫病	6
四、链状带绦虫病及囊尾蚴病	7
五、肥胖带绦虫病	7
六、主要动物寄生虫病	8
第三节 抗血吸虫药物发展简史	8
一、酒石酸锑钾	9
二、没食子酸锑钠(锑-273)	10
三、呋喃丙胺	10
四、美曲磷酯(敌百虫)	10
五、六氯对二甲苯	11
六、双羟萘酸副品红	11
七、硝硫氰胺(7505)	11
第四节 吡喹酮的研究与应用概况	12
第二章 吡喹酮的药理作用	17
第一节 发展史与制剂	17
第二节 理化性状	18
一、稳定性	18

目 录

二、溶解性	18
三、分配系数	18
四、光学性质	19
第三节 构效关系	19
第四节 毒理学	23
一、小鼠、大鼠和兔	23
二、犬	24
三、猕猴	24
四、对宿主组织的病理损害	25
五、对心脏的毒性	25
六、遗传毒性	27
七、其他	29
八、小结	30
第五节 药代动力学	31
一、动物观察	31
二、人体观察	39
三、小结	41
第六节 实验治疗	41
一、血吸虫	41
二、其他吸虫	66
三、绦虫	71
四、小结	85
第七节 免疫水平与疗效的关系	87
一、日本血吸虫	87
二、曼氏血吸虫	90
三、小结	93
第八节 血药浓度与疗效的关系	96
一、小鼠	96
二、兔	96

三、兔肌肉注射、十二指肠和直肠给药的 门静脉血药浓度	97
四、不同给药途径的吡喹酮及 4-羟基吡喹酮的 血药浓度	99
五、血吸虫对 $[^3\text{H}]$ 吡喹酮、吡喹酮和 4-羟基 吡喹酮的摄入	100
六、小结	102
第九节 抗血吸虫作用机制	103
一、吡喹酮对血吸虫活动的兴奋与 虫体的挛缩	103
二、对血吸虫代谢的影响	109
三、对血吸虫超微结构的影响	113
四、小结	121
第十节 吡喹酮对映异构体	122
一、毒理学	123
二、实验治疗	123
三、对映异构体的代谢	126
四、对血吸虫超微结构的影响	129
五、小结	130
第三章 吡喹酮治疗血吸虫病的临床研究	164
第一节 国际多中心临床试验	164
一、试验设计	164
二、埃及血吸虫病	166
三、曼氏血吸虫病	168
四、日本血吸虫病	169
五、小结	172
第二节 我国多中心临床试验	172
一、对象	174

目 录

二、药物、剂量与疗程	174
三、药物反应	174
四、疗效	175
五、小结	177
第三节 耐受性与不良反应	178
一、双盲法观察	178
二、回顾性调查	179
三、国外报道	180
四、近年国内报道较重的不良反应	180
五、不良反应的处理	184
六、小结	185
第四节 合理剂量与疗程	187
第五节 反映疗效的其他指标	189
一、血吸虫病免疫学指标	189
二、对机体免疫功能的影响	191
三、超声显像(B超)	192
四、症状、体征、体质改善及对儿童生长 发育的影响	192
第六节 左旋吡喹酮的临床试验	193
第四章 吡喹酮应用于日本血吸虫病	200
第一节 急性血吸虫病	200
一、临床表现与主要诊断依据	200
二、吡喹酮杀虫治疗	202
三、吡喹酮治疗急性血吸虫病的疗效	203
四、类赫克斯海默反应	205
五、急性血吸虫病误诊与吡喹酮诊断性治疗	206
第二节 慢性血吸虫病	210
一、临床表现与主要诊断依据	211

二、吡喹酮杀虫治疗	213
三、孕妇和哺乳妇女的吡喹酮治疗问题	215
四、吡喹酮治疗慢性血吸虫病的疗效	218
第三节 晚期血吸虫病	220
一、临床表现与主要诊断依据	220
二、吡喹酮杀虫治疗	221
三、吡喹酮治疗晚期血吸虫病的疗效	222
第四节 吡喹酮治疗与血吸虫病肝纤维化	224
第五节 血吸虫病合并其他疾病	228
第六节 异位血吸虫病	231
一、脑型血吸虫病	231
二、肺型血吸虫病	236
三、胃、阑尾及胆囊血吸虫病	237
四、其他异位损害	239
第七节 血吸虫病肾脏损害	241
第八节 预防服药	243
一、实验研究	244
二、现场研究	244
三、现场应用	245
第九节 吡喹酮在血吸虫病防治规划中的应用	246
一、单纯化疗	247
二、化疗加其他防治措施	255
三、不同防治策略的对比	257
第五章 吡喹酮应用于其他血吸虫病	281
第一节 曼氏血吸虫病	281
一、不同剂量、疗法及其效果与不良反应	281
二、人群化疗对流行和传播的影响	284
三、对埃及与曼氏血吸虫混合感染及排出两种	