

寄生虫病化学治疗

刘约翰 主编

R530.5
LYH

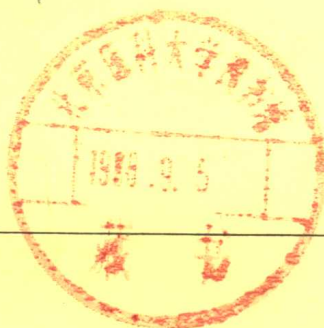
西南师范大学出版社

110533

110533

寄生虫病化学治疗

刘约翰 主编



西南师范大学出版社

一九八八年·重庆



A1C00973980

编写人员

刘约翰 (教授)	赵树馨 (教授)
沈一平 (教授)	章元琅 (总工程师)
徐肇明 (教授)	潘孝彰 (副教授)
张家坝 (副研究员)	周家修 (研究员)
魏德祥 (教授)	吴中兴 (教授)
王其南 (教授)	姚丽英 (副研究员)
柯士舫 (副研究员)	蒋次鹏 (教授)
薛启贞 (教授)	蔡卫民 (副研究员)
王小根 (副教授)	贾 杰 (副教授)
邱仲达 (副教授)	徐伏牛 (助理研究员)
陈雅棠 (副研究员)	夏昭华 (副教授)
任燕芬 (副研究员)	黄一心 (副研究员)
黄庆荣 (工程师)	钱明心 (博士研究生)

寄生虫病化学治疗

刘约翰 主编

西南师范大学出版社出版

(重庆 北碚)

新华书店重庆发行所发行

重庆市委机关印刷厂印刷

*

开本: 787×1092 1/32 印张: 14.125 字数: 392千

1988年1月第一版

1988年1月第一次印刷

印数: 1—3 000

*

ISBN 7—5621—0097—7/R·I

定价: 3.20元

序 言

寄生虫病是第三世界发展中国家重要疾病之一，主要流行在占人口绝大多数的农村，对人民健康的危害性甚大，但是有关寄生虫病治疗药物的专著缺如，殊不能适应客观上需求。

1985年12月，在中华医学会主持召开的寄生虫病化学治疗广州座谈会上，与会同志提出出版一本寄生虫病药物治疗一书的愿望，并推定重庆医科大学主持其事。经十多个医学院校和科研单位23位同志的热情支持和共同努力，历时一年，编成本书。

本书是一本寄生虫病化学治疗专著，以化学治疗为中心系统地介绍各种国内常见寄生虫病的病原与宿主、流行病学与临床治疗学。历史性地回顾与评价了各种治疗药物，重点叙述了现代具有高效、低毒、实际应用的治疗药物。

我国建国以来，对寄生虫病的防治作了不懈的努力，取得很大成绩。但由于历史的原因，寄生虫病感染率在某些地区仍然相当高，有的因而致残或致命。我们希望本书的出版能对防治人员、寄生虫病科研和药物工作者有所帮助。由于时间匆促、编者水平有限，书中不免有重复或遗漏之处，请读者提出批评。

在本书编写过程中，贾杰同志负责联系组稿，编排等工作，特此志谢。

重庆医科大学名誉校长

钱 惠

目 录

第一章 寄生虫病化学治疗研究的回顾现状与展望	(1)
第二章 原虫病的化学治疗	(22)
第一节 疟疾	(22)
第二节 阿米巴病	(59)
第三节 贾第虫病	(78)
第四节 利什曼病	(85)
第五节 锥虫病	(100)
第六节 弓形体病	(104)
第七节 卡氏肺囊虫病	(114)
第八节 结肠小袋纤毛虫病	(124)
第九节 隐孢子虫病	(129)
第十节 甲硝唑	(133)
第三章 吸虫病的化学治疗	(141)
第一节 血吸虫病	(144)
第二节 华支睾吸虫病	(174)
第三节 肺吸虫病	(190)
第四节 姜片虫病	(204)
第五节 片吸虫病	(214)
第六节 日本棘隙吸虫病	(221)
第七节 吡喹酮(附左旋吡喹酮治疗日本血吸虫病)	(224)

第四章	线虫病的化学治疗	(242)
第一节	蛔虫病	(245)
第二节	钩虫病	(255)
第三节	蛲虫病	(276)
第四节	鞭虫病	(282)
第五节	旋毛虫病	(286)
第六节	丝虫病	(295)
第七节	粪类圆线虫病	(329)
第八节	血管圆线虫病	(323)
第九节	结膜吸吮线虫病	(327)
第十节	苯并咪唑类药物	(330)
	(一) 甲苯咪唑	(333)
	(二) 丙硫苯咪唑	(333)
	(三) 丙氧咪唑	(337)
第五章	绦虫病的化学治疗	(364)
第一节	肠绦虫病	(364)
第二节	囊虫病	(372)
第二节	包虫病	(385)
第四节	孟氏裂头蚴病	(410)
第六章	猪巨吻棘头虫病	(414)
第七章	寄生虫病化疗药物	(418)
第一节	治疗原虫病药物	(418)
第二节	治疗吸虫病药物	(433)
第三节	治疗线虫病药物	(437)
第四节	治疗绦虫病药物	(441)

第一章 寄生虫病化学治疗研究的 回顾、现状与展望

我国幅员辽阔，地理环境复杂，南北气候和居民生活习惯不同，寄生虫病种类繁多，且具有显著的地方性特点。特别是我国人口的80%在农村，寄生虫病的感染率与发病率较高，对人民健康危害性很大。因此，寄生虫病的防治是一个重要的课题。

抗寄生虫药物是化学治疗的重要组成部分。从历史发展来看，祖国医学中很早就有许多关于驱虫药的描述。在现代医学发展过程中，抗寄生虫药物从最初的金属类化合物，逐渐转向化学合成药方向。近十年来，寄生虫病化学治疗有很大的进展，抗寄生虫药物不断更新。现在，吡喹酮（包括左旋吡喹酮）已作为广谱杀吸虫、绦虫药物。苯并咪唑类药物的合成也较多，其中甲苯咪唑与丙硫苯咪唑是广谱杀线虫药，尤其是后者由于口服后吸收较好，对旋毛虫病、囊虫病、包虫病也有一定疗效。在疟疾的化学治疗方面，应用青蒿素及其衍生物与磷酸咯萘定治疗耐氯喹恶性疟，逾越了喹啉类药物的范畴，也取得了可喜的成果。此外，值得一提的是国外从放线菌阿弗米丁链霉菌（*Streptomyces avermitilis*）中研制出一类新抗生素，其中的依弗米丁（Ivermectin）已进入临床试用，不但对肠道线虫、盘尾丝虫等有杀虫作用，而且

可杀死体表寄生的蠕类如疥虫等。该类药物具有高效、低毒、剂量甚小等一般抗生素的优点。我国也正在研制中。

寄生虫病化学治疗可分为医院内治疗与现场普治两方面。前者仅限于少数病人，而后者则是大规模的，尤其要求能提供安全、有效、副作用少、易于耐受的药物，作为防治工作中的重要武器，以发挥控制传染源的作用，加速基本消灭寄生虫病的步伐。寻找广谱、高效、低毒、短疗程、易于服用的新抗寄生虫药物是一门综合性科学。首先需要由药物化学工作者合成大量化合物进行筛选，或将现有的药物进行化学结构的改造。在质量检验方面需应用红外、紫外、质谱仪、核磁共振，甚至X线衍射等确定其化学结构与立体构型。其次，药理学者需采用现代化技术进行药物代谢动力学研究。如吡喹酮一般要检测血、脑脊液中分布代谢的动态变化及各种参数。又如丙硫苯咪唑，应用 ^{14}C 标记示踪来研究其在动物体内的过程等，以提供临床前药理信息。在过渡至临床试用前，必须进行动物实验治疗，尤其是毒性试验，包括致突变、致畸胎与致癌试验。临床应用期间，要严密观察其毒性副反应。在疗效考核方面，脑囊虫病可采用CT，中华分支睾吸虫病等则开始应用夹心双抗体酶联免疫吸附试验检测血清中循环抗原的消失情况，将来有可能替代繁琐的粪便浓集虫卵法。此外，应当指出我国人畜共患的原虫病与蠕虫病很多，前者如弓浆虫病，后者包括所有吸虫病、旋毛虫病、囊虫病与包虫病等。很多有效药物，包括吡喹酮与丙硫苯咪唑均是先应用于动物，然后才用于病人。今后应加强人医与兽医的协作，共同寻找与研制新药，积极治疗人畜共患的寄生虫病。这将会增加更多的社会效益与经济效益。

从现代医学发展过程来看，抗寄生虫药物由最初的金属类化合物，逐渐转向化学合成药方向，并且正在不断更新。现主要结合我国常见的原虫病和蠕虫病的新药治疗，从临床疗效、剂量、疗程与副作用等方面作一简要综述。

原 虫 病

疟疾 近年来恶性疟原虫对氯喹与乙胺嘧啶产生耐药性更增加了防治工作的复杂性与艰巨性。恶性疟原虫对氯喹的耐药程度不同，按世界卫生组织制订的分类如下。

（一）分类：

S（敏感）：血中疟原虫无性体在服药开始7天内消失，28天内无复燃。

RI（一度耐药）：血中疟原虫无性体在服药开始7天内消失，但在28天内复燃。

RⅡ（二度耐药）：血中疟原虫无性体显著减少，但不消失，在28天内复燃。

RⅢ（三度耐药）：血中疟原虫无性体不减少。我国海南岛、云南边境与安徽南部流行的恶性疟原虫对氯喹已较普遍产生了耐药性（81.9%、61.2%与100%）。广西与贵州也有耐氯喹恶性疟发现。抗氯喹恶性疟原虫虫株的分布范围有向北扩大趋势。在综合的982例恶性疟原虫虫株中，258株（26.3%）呈RⅡ与RⅢ耐药。海南岛恶性疟原虫对乙胺嘧啶也产生了耐药性。

（二）耐药性的机理：

氯喹等4-氨基喹啉类抗疟药主要干扰疟原虫的代谢。疟原虫有选择性摄取氯喹的作用，故其在疟原虫体内浓度特别

高，从而杀死疟原虫。恶性疟原虫对氯喹产生耐药性是因为原虫与氯喹结合能力显著减低所致。耐氯喹恶性疟原虫是突变引起的，在其染色体的基因发生自然变异。恶性疟原虫对氯喹耐药性是稳固的，而且耐药基因是显性的，停用药物后不易恢复。

（三）耐氯喹恶性疟的治疗：

1. 青蒿素：是我国创制的新抗疟药，是从菊科艾属植物地上部分提出的，其化学结构已经阐明，为一种具有过氧基团的新型倍半萜内酯，从而合成一系列衍生物。它是一种血中裂殖体杀灭剂，可控制各种疟疾急性发作，可用对恶性疟脑型患者抢救与耐氯喹恶性疟的治疗。该药作用于疟原虫滋养体的膜系结构，干扰表膜线粒体的功能，从而杀死疟原虫。它在体内吸收快，作用迅速。常用的制剂是其衍生物蒿甲醚—— β -甲基二氢蒿素的油剂，肌注剂量成人第1天为320毫克，第2、3天各160毫克，总剂量为640毫克，儿童总剂量为15毫克/公斤 $\times$ 3天。片剂成人口服第1天400毫克，第2、3天各200毫克，总剂量为800毫克，儿童总剂量为20毫克/公斤 $\times$ 3天。不论退热时间或血中疟原虫无性体消失时间均快于氯喹，而毒、副作用较氯喹少而轻，但治后1月内复燃率较高（18.8~25.7%）为其缺点。

2. 磷酸咯萘啶：也是我国创制的新抗疟药，为血中裂殖体杀灭剂，与氯喹无交叉耐药性。治疗恶性疟脑型患者与耐氯喹恶性疟均有效，副作用较轻。成人剂量第1天300毫克，第2、3天各150毫克，溶于5~10%葡萄糖生理盐水中静脉缓慢滴注。

3. 甲氟喹（mefloquine）：为国外采用，是一种合成

的4-喹啉甲醇类药物，其结构与奎宁相似，为血中杀裂植体剂。成人剂量为1.5克，1次顿服，其半衰期甚长，对恶性疟原虫有持久的抑制作用，故为长效抗疟药。该药仅限于耐氯喹恶性疟流行区使用，不可滥用，以防止耐药性的产生。

4. 乙胺嘧啶与周效磺胺合剂：成人：乙胺嘧啶50~75毫克与周效磺胺1~1.5克伍用，每日1次，连服2天，也可控制耐氯喹恶性疟急性发作，但近年来在泰国已有恶性疟原虫对之产生耐药性的报告。

在抑制性预防药物中，喹呱有长效预防作用。成人剂量为0.6克(基质)，每4周服1次，可显著降低疟疾的发病率。

阿米巴病

(一) 原发性阿米巴性脑膜炎：自由生活的纳格里阿米巴与棘阿米巴可引起原发性阿米巴性脑膜脑炎，其滋养体从鼻腔经筛板侵入颅内，病死率很高，国内已有病例报告，国外偶有报告采用两性霉素B治愈者。

(二) 溶组织阿米巴病：目前抗阿米巴药物的种类繁多，但根据在体内作用部位可分为组织内杀虫剂与肠腔内杀虫剂两大类。前者具有杀死肠壁与肝脏内阿米巴滋养体的作用，如依米丁或仅在肝脏内杀阿米巴的氯喹，而甲硝哒唑则在体内任何部位均有杀虫作用。肠腔内杀虫剂如卡巴肿、双碘喹啉、氯胺苯酯等主要用于带包囊者的治疗。

1. 甲硝哒唑(灭滴灵)：是目前治疗阿米巴病较好的药物。该药属5-硝基咪唑类药物，溶于水。口服后容易吸收，血浓度高，渗透力很强，可透过血脑屏障、胎盘等组织，主要从尿排泄。唾液、精液、阴道分泌物与乳汁中也可

发现其代谢产物。该药具有选择性透入原虫与厌氧菌的作用，毒性较低。最初用于治疗阴道滴虫病，继又发现有广谱杀原虫的作用，包括对溶组织阿米巴、梨形鞭毛虫、结肠小袋纤毛虫与肠滴虫等。在阿米巴病治疗方面，甲硝哒唑目前已取代依米丁、氯喹、砷剂与碘剂的地位，因兼有杀组织内与肠腔内阿米巴滋养体的作用，对各型侵袭性阿米巴病，如阿米巴痢疾与阿米巴肝脓肿疗效显著，可治愈阿米巴瘤。暴发型阿米巴痢疾多伴有厌氧菌混合感染，甲硝哒唑则兼有杀阿米巴与各种厌氧菌的双重作用。阿米巴肝脓肿应同时进行治疗性抽脓。

近年来发现甲硝哒唑对细菌有致突变作用。小鼠长期服用甲硝哒唑有致癌作用。Crohn病患者长期服用本药后可发生细胞染色体畸变。根据15年来妊娠期妇女应用过甲硝哒唑的1469例随访观察，未发现有致畸胎者。

剂量与疗程：阿米巴痢疾的成人剂量600~800毫克，每日3次；儿童50毫克/公斤/天，分3次口服，疗程7天。甲硝哒唑能将结肠溃疡与肠壁中阿米巴杀死，但该药在肠腔中尤其结肠内浓度较低。根据国外报告，采用800毫克，每日3次，连续5天疗法，约有10~15%转变为慢性带包裹者，故Powell等主张加用氯胺苯酯500毫克，每日3次，连续5天。但我院采用800毫克，每日3次，7天疗法的阿米巴痢疾患者在治后复查粪便，很少发现有包裹者。阿米巴肝脓肿剂量同上，疗程10天。治后也极少复发。

副作用：以胃肠道反应为主，如纳减、恶心、呕吐等，少数患者不易耐受。大剂量长期服用偶有引起周围神经炎，以感觉异常为主，停药后可完全恢复。妊娠期与哺乳期最好

不用。服药期间不宜饮酒，因可引起头痛、倦睡、血压降低，甚至运动失调、精神错乱等反应。

2. **甲硝磺酰咪唑**：是甲硝咪唑的衍生物。口服后血浓度较甲硝咪唑高2倍，半衰期也较长。临床上胃肠道反应较轻。剂量为1日2克，清晨1次口服，连服3日，但其疗效似并不优于甲硝咪唑。

梨形鞭毛虫病 临床症状为腹泻，粪便腐臭，但不带脓血。患低丙种球蛋白血症的儿童由于缺乏免疫球蛋白（IgA）易并发本病。严重感染可引起小肠吸收不良。甲硝咪唑成人剂量为250毫克，1日3次，连服5天。或2克，1日1次，连服3天。儿童剂量酌减。

结肠小袋纤毛虫病 猪为其主要传染源与贮存宿主。该虫的生活史与阿米巴相似。人因与猪密切接触，吞食粪中包囊而感染，引起腹泻、脓血便等溃疡性肠炎的症状。甲硝咪唑治疗剂量同阿米巴痢疾。

卡氏肺孢子虫病 多见于免疫功能减退的患者。肺孢子虫寄生在肺泡内，引起两侧弥漫性支气管肺炎。该病过去采用戊烷脒治疗。成人剂量为4毫克/公斤/天肌注，连续14天。毒副反应较大。现在发现磺胺甲基异恶唑（SMZ）合并甲氧苄胺嘧啶（TMP）有较好的疗效，治疗剂量较大，TMP 20毫克/公斤，SMZ 100毫克/公斤，1日分4次服用，疗程14天。如能与戊烷脒合用，疗效更好。

刚地弓形体病 刚地弓形体病是一种球虫性原虫。人系因摄入含弓形体包囊的肉类或被猫粪中卵囊污染的水或食物而感染。临床上以先天性弓形体病最严重，表现为视网膜脉络膜炎、抽搐、智力障碍等畸形。获得性弓形体病多为隐性感

染，极少数表现为眼色素膜炎、淋巴结肿大、肝脾肿大等。本病可采用乙胺嘧啶合并磺胺嘧啶治疗。前者成人剂量第1日50毫克，儿童1毫克/公斤即服，6小时后再服1次，以后每日50毫克。磺胺嘧啶成人1克，每日4次，儿童100毫克/公斤，分4次服用，疗程14天。妊娠期妇女尤其早孕有活动性感染可予短程治疗。乙胺嘧啶可引起骨髓抑制与神经症状。服药期间应检查血象，并口服叶酸与复合维生素B。

吸 虫 病

近年来，吸虫病的化学治疗有很大的进展，治疗药物几乎全部更新。本文重点复习国内外采用吡喹酮治疗各种吸虫病的效果，并与传统药物进行比较。

吡喹酮是西德怡默克与拜耳药厂于1972年首先合成，最初用于家畜绦虫病治疗。1977年国外通过各种动物实验表明吡喹酮对3种血吸虫均有强大杀虫作用。同年该药在国内合成，现已大量生产。

吡喹酮的理化性质与药理学 吡喹酮是白色无味的结晶性粉末，为一种杂环异噻嗪啉并吡嗪衍生物。

根据 ^{14}C 标记吡喹酮示踪观察，口服后从肠道迅速吸收，在门静脉血浓度较高。体内分布以肝脏浓度最高，而且大部分在肝内生物转化，其代谢产物从尿中排出。健康人1次口服吡喹酮50毫克/公斤剂量后1~2小时，血药浓度达高峰（>1微克/毫升）。吡喹酮原药的半衰期为1~1.5小时；其代谢产物的半衰期为4~5小时。在体内无积蓄作用。慢性血吸虫病一次口服40mg/kg，大白鼠实验研究证明，血清中未与蛋白结合的游离吡喹酮可自由透过血脑屏障，其在脑脊液

中浓度为血浆中吡喹酮总量（游离 + 结合量）浓度的 14~20%。

吡喹酮无致突变作用。在治疗剂量上，对心血管系统、肝、肾、造血器官与神经组织无明显损害。对葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏与血红蛋白病患者不产生溶血反应。最近重庆医学院从合成吡喹酮中间拆分，获得左旋与右旋各半。动物实验证明，左旋吡喹酮是其主要杀虫成分。右旋吡喹酮不但几乎无效，而且其毒性也较左旋异构体大。

吡喹酮对吸虫病的治疗

血吸虫病：血吸虫病是危害人类最严重的蠕虫病。全世界估计有 2 亿患者。寄生在人体血吸虫有日本、曼氏、埃及与湄公 4 种，吡喹酮是广谱杀血吸虫药物，对上述 4 种血吸虫病均有良好疗效。我国报告治疗 1 276 例慢性血吸虫病，剂量为 10 毫克/公斤，1 日 3 次，连续 2 天，总剂量 60 毫克/公斤，治后 3 个月与 6 个月粪便孵化复查结果，近期与远期疗效分别为 99.4 % 与 98.4 %。以此总剂量为 3 次，1 日口服或 1 次顿服也获得同样疗效。急性血吸虫病的吡喹酮治疗剂量、成人总剂量为 120 毫克/公斤，儿童为 140 毫克/公斤，疗程 4 天，每日剂量均分为 3 次服用。患者一般于治疗开始后 2~4 天日体温明显下降。轻型患者于 1 周内退热；重型患者体温正常后又复升高，持续 3~7 日后下降。患者于退热后，症状消退，一般情况明显改善。粪孵阴转日数大多为 12~17 天。治后 6 个月粪孵复查结果，治愈率为 86.6 % (58/67 例)。此外，吡喹酮对晚期血吸虫病以及伴有心、肝等夹杂症的血吸虫病患者亦能顺利地完疗程，禁忌症很少。

吡喹酮治疗血吸虫病的副作用轻而短暂，主要有头昏、

恶心；偶有呕吐、胸闷、心悸与过早搏动等。治疗前后血、尿常规，肝、肾功能试验，心电图与脑电图检查均未见有明显规律性改变。治疗期间也不需忌酒、烟与饮食限制。

华支睾吸虫病：吡喹酮治疗华支睾吸虫病有良好疗效。在治疗开始后第1~2天粪便中虫卵数较治疗前先有大幅度增多（有增加10倍以上者），这是由于虫体从肝内胆管驱入肠腔被消化后释出大量虫卵所致，但治疗开始后1周左右粪便中虫卵阴转。从重度感染患者粪便中可掏出大量成虫，有多达数百至上千条者。成虫呈明显退化，变薄变长，尾端大多破损呈毛刷状。内部结构模糊不清，尤以生殖器官一睾丸与卵巢最为明显。从胆总管T型管引流观察吡喹酮治疗作用迅速，短仅2小时，排出者均为死虫，证明该药有显著杀虫作用。

吡喹酮治疗华支睾吸虫病的最适剂量：儿童可采用25毫克/公斤，1日3次，每次间隔4小时，连续2天，总剂量为150毫克/公斤。成人20毫克/公斤，1日3次，连续2天，总剂量为120毫克/公斤。采用上述剂量的远期疗效高达95%以上。吡喹酮的副作用同上，但应当指出，有少数患者于服药后发生上腹部绞痛，系因大量成虫自胆管排出引起暂时性梗阻或刺激胆管痉挛所致，可给予解痉剂对症处理。

吡喹酮治疗华支睾吸虫病与六氯对二甲苯（血防846）比较，疗效较好，副作用较轻，疗程也较短，禁忌症也很少，故可取代六氯对二甲苯而为首选药物。

此外，丙硫苯咪唑治疗华支睾吸虫病亦取得较好疗效，剂量为8毫克/公斤/日，分2次服，连服7天，疗效达90%左右，该药副作用甚轻，耐受性好，值得进一步临床试用。