

· 综 述 ·

抗人体蠕虫病新药丙硫咪唑的研究进展

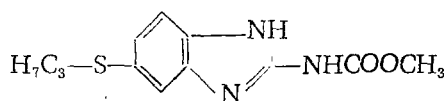
浙江医学研究院 聂金荣

丙硫咪唑 (Albendazole) 是美国 Smith Kline 公司于1976年首次报导的一种新型苯并咪唑类驱虫药, 具有广谱、高效、低毒等特点, 最先用于兽类驱虫。我国于1979年, 由中国兽医药品监察所研制成功, 1980年杭州药厂进行中试生产, 并用于牛、马、猪、羊及家禽等肠道线虫、绦虫和肝片吸虫病的治疗, 结果与国外报导相一致, 疗效达90—100%, 且毒付作用轻微^[1,2]。

近几年来, 在非洲、南美、法国、泰国和我国广泛试用该药治疗人体多种蠕虫病, 累积病例已达7千多例, 均有良好疗效、且毒性低, 无明显不良反应, 服用方便, 是较有前途的广谱驱虫药物。本文就该药的驱虫效果、毒副作用, 药代动力学等有关资料综述如下, 俾供参考。

理化性质

丙硫咪唑 (Albendazole) 为苯并咪唑衍生物, 其化学名称为5-丙硫基-2-氨基甲酸甲酯苯并咪唑。分子式为 $C_{12}H_{15}N_3O_2S$, 分子量为265.33。结构式为:



本品为类白色结晶粉末, 无臭、无味, 性质稳定, 熔点为208—212℃, 不溶于水, 难溶于大多数有机溶剂^[3]。

驱虫效果

1. 钩虫 Pene 等 (1981) 用丙硫咪唑 400mg (成人) 和 200mg (儿童) 顿服治疗93例钩虫感染者, 成人和儿童的治愈率分别为82.3%和38.5%, 虫卵减少率分别为86.0%和67.1%^[4]; 该作者 (1982) 治疗另一批患者的治愈率为89.8% (成人)、46.7% (儿童)^[5]。Exclor 等 (1981) 用400mg (成人)、200mg (儿童) 顿服治疗74例十二指肠钩虫病, 治愈率为89.7%^[6]。Ramalingham 等^[7]用400、600和800mg 顿服治疗91例, 治后14天复查治愈率分别为90.9%、100%和89.3%; 治后21天复查则为68.8%、100%和84%。牛安欧等^[8]用国产丙硫咪唑400mg 顿服, 10天后再服一次, 治疗22例, 全部治愈。Bassily 等^[9]用顿服200mg, 连服3天, 治疗32例十二指肠钩虫患者, 治愈31例, 治愈率为96.9%。

丙硫咪唑对钩虫的疗效与虫种和感染度有关。许多作者报告该药对十二指肠钩虫的效果较好, 顿服400mg 的驱虫效果均在85%以上, 而对美洲钩虫的效果一般低于80%。Pene 等报告感染者每克粪虫卵数 <2000 组和 2000—10000 组的治愈率分别为90%和70%; Mojon 等报告轻中度十二指肠钩虫感染者 (每克粪虫卵数1000—5000) 23例, 顿服400mg 本品, 治愈22例; Rossignol 等^[10]报导十二指肠钩虫与美洲钩虫轻中度感染者顿服本品400mg, 治愈率分别为94%、95%、81%、

48.4%。

一般认为丙硫咪唑用作群众性普治钩虫病，以400mg顿服为宜，要根治钩虫病则多采用400mg顿服，间隔10天左右再顿服400mg或200mg/天 $\times$ 3为较好^[9]。

2. 蛔虫 许多作者报导成人顿服400mg，儿童200mg治疗蛔虫病，已累积治疗2071例，其中儿童294例，治愈率分别为77.8~100%和81.8~100%^[4,9,10]。牛安欧等^[8]用国产药400mg顿服治疗27例，治后4、6周复查全部治愈。

3. 蛲虫 沈婷婷等^[11]用国产丙硫咪唑成人400mg，儿童200mg顿服治疗22例，同时用双萘羟酸噻嘧啶治疗23例作对照组，剂量为10mg/kg顿服。治后2和4周复查，丙硫咪唑组治愈率100%；而双萘羟酸噻嘧啶组则分别为87%和59.1%。Rossignol报导52例儿童蛲虫感染者分别用丙硫咪唑100mg(26例)和噻嘧啶125mg(26例)顿服，1周后重复给药一次，治后2、4、6周用肛拭法复查，治愈率分别为100%和92%^[12]。丙硫咪唑对蛲虫病的疗效高，副作用轻，可作为驱蛲虫的首选药物。

4. 鞭虫 成人400mg，儿童200mg顿服治疗鞭虫病，治愈率为65%^[9]，69%^[13]。Rossignol等^[10]以400mg顿服治疗轻、中、重度鞭虫感染者，治愈率分别为68.9、37.5和40%。Ramalingham等^[7]用400、600、800mg顿服治疗91例单一或混合感染蛔、钩、鞭患者、治后14天复查，鞭虫治愈率分别为31.2%、57.1%和42.3%。牛安欧等^[8]用国产丙硫咪唑400mg顿服治疗鞭虫病47例，治愈率为70.2%。未转阴的3例，重复给药一次，2周后复查虫卵阴转。

5. 绦虫 Rossignol博士报导丙硫咪唑对牛及猪囊尾蚴有效。韩宇等^[14]以猪的动物试验证实丙硫咪唑杀灭囊尾蚴效果确实。并用杭州药厂生产的丙硫咪唑治疗50例人体

囊虫病，剂量为20mg/kg/天，10天为一个疗程，间隔15天重复一个疗程。治后5个月复查，总有效率100%，显效为92.3%^[15]。吉林柳河县卫生局囊虫病治疗研究室、吉林扶余第二人民医院等^[16]用杭州药厂产丙硫咪唑治疗囊虫病300例，其中脑型175例，皮肤型125例。剂量为15—20mg/kg/天，早晚分服，10天为一个疗程，间隔15—20天再作一疗程。治后4—6个月复查，脑型和皮肤型的治愈率、显效和有效率分别为40.57%(71/175)，64%(80/175)；44%(77/175)，25.6%(32/125)；15.43%(27/175)，10.4%(13/125)。郎志谨等^[17]用CT扫描检查丙硫咪唑治疗脑囊虫病15例的效果，结果表明，治后病变显著好转及消失者占88.8%，尤其对早期(肉芽组织形成期)脑囊虫病的效果尤佳。该作者认为丙硫咪唑治疗脑囊虫病的优点在于可使病变完全吸收或形成纤维化，而不转归为钙化，从而减少了脑内异物刺激。该药可作为治疗脑囊虫病的首选药物。丙硫咪唑治疗囊虫病成果鉴定已于1984年5月在杭州通过。

丙硫咪唑400mg顿服治疗短膜壳绦虫感染的疗效仅42%或更差，用400mg或800mg/天 $\times$ 3的治愈率可达61—72.7%。丙硫咪唑对棘球蚴的疗效是可喜的。Morris等^[18]用10mg/kg/天，2次分服，疗程3个月，治疗曾服用甲苯咪唑1年而无效的4例棘球蚴患者，3例 $\times$ 光片显示棘球蚴变性，CT扫描显示棘球蚴囊缩小，随访18个月均未复发。

6. 旋毛虫 动物实验观察到甲苯咪唑、丙硫咪唑对肠内期、肠外期鼠旋毛虫有驱杀作用^[19,20]。张昆成等^[21]用杭州药厂产丙硫咪唑治疗60例旋毛虫患者，剂量32mg/kg/天或24mg/kg/天，5天为1个疗程，一般用1—2个疗程，治后2—3月复查，显效80%，总有效率为100%。其杀虫效果优于甲苯咪唑。

7. 其他 对皮肤幼虫移行症用 400 mg/天 $\times$ 5, 疗效可达 84.6—100%。Couland 等^[22]报导用该药治疗 18 例皮肤幼虫移行症, 瘙痒在 4 天内消失者 15 例, 其余在 6 天内消失。Pungpak 等^[23]用丙硫咪唑试治不伴或伴有肠道蠕虫感染的麝猫后睾吸虫病患者 55 例, 分为两组, 第 I 组 26 例, 400mg 每日 2 次, 连服 3 天; 第 II 组 29 例, 400mg 每日 2 次, 连服 7 天。以治疗后第 30 天大便浓集法评价疗效, I、II 组治愈率分别为 12 和 33%, 平均虫卵减少 94% 和 95%。然而对伴发的 26 例钩虫(十二指肠钩虫、美洲钩虫、锡兰钩虫)和 9 例粪类圆线虫, 全部治愈。

毒副作用

据 Smith, Kline & French 药厂资料, 小鼠 1 次口服丙硫咪唑的 $LD_{50} > 5000$ mg/kg, 大鼠的 LD_{50} 为 1500 mg/kg^[7]。吴新政等^[2]报告小白鼠 1 次灌服该药的 LD_{50} 为 5120 mg/kg, 腹腔注射的 LD_{50} 为 1525 mg/kg。聂金荣等曾研究过杭州药厂产丙硫咪唑的毒性。小白鼠 1 次灌服的 LD_{50} 为 6912 ± 1626 mg/kg, 大白鼠 1 次灌服的 LD_{50} 为 1043.5 ± 159.6 mg/kg。家兔喂服 20 mg/kg/天 $\times$ 30 天, 食欲正常, 体重增加, 血、尿、肝肾功能, 心电图等实验室检查无明显改变。然而, 40 mg/kg/天组家兔服药后消化道反应强烈, 进食明显减少, 甚至废食, 腹泻, 粪便带血或粘液, 严重者粪便呈酱油色, 陆续死亡 9/10。剖检可见小肠或结肠浆膜, 胃肠粘膜有散在出血点, 心脏表面及肺有少量出血点。犬亚急性毒性观察, 40 mg/Kg/天 $\times$ 21 天, 耐受良好, 除白细胞数稍有下降外, 肝肾功能、心电图及组织学检查均无明显改变。吴新政等报导不同孕期母羊喂服丙硫咪唑 10 mg/kg/天或 15 mg/kg/天 $\times$ 14 天, 未见早产或流产。孕羊服药 3 个月后未见死胎或畸胎, 羔羊骨骼无畸形, 外观正常^[1]。但

Ramalingham 等报告大鼠和兔喂服该药 30 mg/kg/天, 连服 10 天和 13 天时有致畸作用^[7]。因此, 对孕妇用药应慎重, 忌长期使用。

临床副作用发生率较低, 主要为头昏、头痛、口干、发热、上腹痛、呕吐和腹泻等, 但均较轻微, 1—2 内消失。血、尿, 血液生化(GPT、GOT、BUN、胆红素和肌酐等)和心电图等检查都未见异常^[6, 7, 8, 12, 23]。300 例囊虫病治疗期间的反应主要为头痛、发热、皮疹、囊结和肌肉疼痛, 癫痫发作, 视力障碍及乏力等, 多为轻微, 少见, 未见明显消化道反应。各疗程前后的血尿, 大便常规, 肝肾功能, 心电图、肝脾超声等未见明显异常^[16]。丙硫咪唑治疗脑囊虫病, 杀虫作用缓慢, 副反应远较吡喹酮的反应轻微, 因此脑型尤其颅内压增高, 老弱脑囊虫患者更适宜选用本药治疗。

药代动力学

健康大鼠一次灌胃给药 3H -丙硫咪唑, 15 分钟后血液可测出放射性, 6 小时达高峰, 24 小时血中 3H 大部消除, 各组织分布以肝肾、胃最高, 脑、肌肉也有一定量分布; 小鼠喂药后 24 小时内, 可有 62.15% 药物从尿排出, 20.6% 从粪排出^[26]。Viravan 等^[26]报导该药半衰期为 8.3 小时, 在 24 小时内可有 87% 药物从尿排出, 13% 从粪排出。才学鹏^[27]报告用大白鼠灌胃 ^{35}S -丙硫咪唑研究其体内过程, 结果表明, 该药血药浓度达峰时间为 4.54 小时, 半衰期为 7.77 小时。体内分布较广, 给药后 16 小时, 以大鼠胰、肝、肾中药物含量最高, 脊髓、肺、子宫次之, 脑内含量最低。给药后 60 小时, 95.75% 的药量排出体外, 其中从粪排出 64.21%, 经尿排出 31.53%。

Marriner 等^[28]研究了丙硫咪唑在绵羊体内的药代动力学, 以 5 和 10 mg/kg 1 次灌服, 然后测定原型及其代谢物的种类及其在

血浆和皱胃内的浓度。结果 5mg/kg 的剂量在血浆中未测到丙硫咪唑原型, 10mg/kg 时原型药物在血浆中浓度极低, 而其代谢产物主要为丙硫咪唑亚砜和丙硫咪唑砜在血浆和皱胃液中的浓度都很高。给药后 20 小时在血浆和皱胃液中测得亚砜浓度分别为 3.2 $\mu\text{g/ml}$ 和 26.6 $\mu\text{g/ml}$, 推测丙硫咪唑对绵羊的驱虫作用主要是代谢物亚砜和砜的作用。该作者还测定了血浆内的丙硫咪唑亚砜、氟苯咪唑亚砜及丙氧咪唑的浓度, 结果丙硫咪唑亚砜比其他两个药物有较高的峰值, 但消失也较快^[20]。

结 语

丙硫咪唑是近几年来发现的较好的抗蠕虫病新药, 对蛔虫、蛲虫感染、囊虫病有较好的疗效, 对钩虫、鞭虫、粪类圆线虫、猪肉绦虫、牛肉绦虫、短小膜壳绦虫、棘球蚴、旋毛虫, 后睾吸虫等亦有良好疗效。该药治疗剂量小, 疗程短, 无积蓄作用, 毒性低, 副作用小, 病人易于耐受, 是一种值得推广的高效, 低毒, 广谱的驱虫新药。

参 考 文 献

[1] 吴新政等: 中国兽医杂志 (6):12, 1982
 [2] 吴新政: 中国兽医杂志 (6):34, 1982
 [3] 杭州药厂: “抗寄生虫病药丙硫咪唑鉴定会”资料
 杭州, 1984.5
 [4] Pene P, et al: Bull Soc Path Exot 74(6):
 590, 1981
 [5] Pene P, et al: Am J Trop Med Hgy 31:
 263, 1982
 [6] Excler JL, et al: Bull Soc Path Exot (3):

349, 1981
 [7] Ramalingham S, et al: Am J Trop Med
 Hgy 32:1984, 1983
 [8] 牛安耿等: 武汉医学院学报 (3):219, 1984
 [9] Bassily S, et al: Ann Trop Med Parasitol
 78:81, 1984
 [10] Rossignol JF, et al: Trans Roy Soc Trop
 Med Hgy 77(5):707, 1983
 [11] 沈婷婷等: 武汉医学院学报 (2):88, 1984
 [12] Rossignol JF: 国外医学寄生虫分册 1:47, 1982
 [13] Rossignol JF, et al: Ann Trop Med Par-
 asitol 78(2):135, 1984
 [14] 韩宇等: 吉林农业大学学报 1:44, 1983
 [15] 刘德惠: 吉林农业大学学报 1:49, 1983
 [16] 吉林柳河县卫生局囊虫病治疗研究室等: “抗寄
 生虫病药丙硫咪唑鉴定会”资料, 杭州 1984.5
 [17] 郎志谨等: “抗寄生虫病药硫咪唑鉴定会”资料,
 杭州 1984.5
 [18] Morris DL, et al: Br Med J 286:103, 1983
 [19] Mccracken RD, et al: J Parasitol 64:214,
 1978
 [20] Mccracken RD, et al: J Parasitol 68:256,
 1982
 [21] 张昆成等: 新药与临床 4(3):9, 1985
 [22] Coulaud JP, et al: Bull Soc Path Exot
 75:534, 1982
 [23] Pungpak S, et al: Southeast Asian J Trop
 Med Pub Hlth 15(1):44, 1984
 [24] 聂金荣: “抗寄生虫病药丙硫咪唑鉴定会”资料,
 杭州, 1984.5
 [25] 金葆荣等: 浙江药学 (2):2, 1984
 [26] Viravan C, et al: Southeast Asian J Trop
 Med Pub Hlth 13:654, 1982
 [27] 才学鹏: 中国兽医科技 (7):8, 1985
 [28] Marriner SE, et al: Am J Vet Res 41:
 1126, 1980
 [29] Marriner SE, et al: Anthelmintic efficacy
 Vet Res 109:477, 1981