

新药三苯双脒肠溶片治疗钩虫感染的效果观察

林绍雄¹, 王善青^{1*}, 胡锡敏¹, 童重锦¹, 陈冬燕¹, 柳坚¹, 李必耀²

摘要 **目的** 评价三苯双脒肠溶片治疗钩虫感染者的安全性和疗效。**方法** 采用改良加藤涂片法(Kato-Katz)进行基线调查确诊为钩虫感染,部分钩虫感染者中用钩蚴培养法鉴定虫种。4~14岁儿童钩虫感染者顿服三苯双脒200mg,15岁以上人群钩虫感染者顿服三苯双脒400mg,病例服药前后经实验室检查,治疗后2~4周用1送3检方法粪检,评价治疗效果,并观察不良反应。**结果** 4~14岁儿童钩虫感染治愈率及有效率分别为78.15%(236/301)和97.34%(293/301);15岁以上人群钩虫感染治愈率及有效率分别为85.59%(341/395)和99.24%(392/395)。三苯双脒的不良反应轻微且短暂,主要表现为头晕、眼花,对血、尿常规、肝功能和心电图无明显影响,儿童未见不良反应。**结论** 三苯双脒治疗钩虫感染的疗效显著,不良反应率低,值得推广应用。

关键词 三苯双脒;钩虫感染;治愈率;不良反应

中图分类号 R532.12 **文献标识码** A **文章编号** 1009-9727(2011)10-1187-03

Observation on efficacy of tribendimidine in treatment of hookworm infection. LIN Shao-xiong, WANG Shan-qing, HU Xi-min et al. (Hainan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Haikou 570203, Hainan, P. R. China; Corresponding author: WANG Shan-qing, E-mail: wangsqkevin@hotmail.com)

Abstract: Objective To evaluate safety and efficacy of tribendimidine enteric-coated tablet in treatment of hookworm infected patients. **Methods** The confirmed hookworm case was found by Kato-Katz method and the species of hookworm was recognized by culture method. The infected children above age of 15 years was given 400mg tribendimidine need to be taken at a draught otherwise. The results were evaluated 2 and 4 weeks after treatment. **Results** The cure rate and effective rate of children aged 4 to 14 years were 78.15%(236/301) and 97.34%(293/301). The cure rate and effective rate of children above 15 years were 85.59%(341/395) and 99.24%(392/395). The adverse reactions of tribendimidine was mild, mainly dizziness and vertigo and no obvious side effects on liver and kidney functions and in routine urine and blood examination. **Conclusion** Tribendimidine is highly effective in treatment of hookworm infection with low side effect and worthy for clinical application.

Key words: Tribendimidine; Hookworm infection; Cure rate; Adverse reaction

三苯双脒肠溶片是由我国研制、拥有自主知识产权的国家一类广谱驱肠道线虫新药^[1],并已获得中国食品药品监督管理局(SFDA)颁发的新药证书和生产执照。一、二期临床试验已证明,该药治疗钩虫和蛔虫等感染的疗效显著,服用方便,不良反应少而轻微^[2]。为进一步了解三苯双脒在现场大规模治疗不同年龄人群钩虫的安全性和疗效,经国家药监局审批,受中山大学医学部属临床药理基地委托,于2006年4月在海南省屯昌县进行了三苯双脒三期开放临床试验,结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 观察对象 选择海南省屯昌县钩虫感染较重的坡心镇三个自然村和三所小学作为试验点,4岁以上居民采用改良加藤涂片法(Kato-Katz)进行基线粪检调查,确诊为钩虫感染,计数感染者虫卵,计算每克粪虫卵数(EPG),EPG<400、400~3 000、>3 000分别为轻、中、重度感染。对部分钩虫感染者作钩蚴培养和虫种鉴定,明确单纯美洲钩虫、单纯十二指肠钩虫或两种钩虫混合感染。

1.2 治疗药物及分组给药方案 三苯双脒肠溶片由山东新华制药股份有限公司提供(规格100mg批号为0506163;200mg批号为0505249和0505226)。按年龄分4~14岁儿童感染者顿服三苯双脒200mg和15岁以上人群感染者顿服三苯双脒400mg(即200mg 2片)。研究过程中禁止合并应用其他驱虫药及可能影响临床疗效的药物。

1.3 疗效判断标准 治疗后2~4周采用1送3检(Kato-Katz式2次和饱和盐水漂浮法1次)进行复查。发现钩虫卵时计算双片平均EPG。疗效评价以粪便虫卵转阴率(治愈率)和虫卵减少率(有效率)为标准。治疗后粪便中未发现虫卵者为治愈;虫卵减少率≥50%为有效;虫卵减少率<50%者为无效。

1.4 不良反应评价 在三苯双脒治疗期间仔细观察受治患者服药后的情况。服药前及服药后24h对250名受治者作如下检查:血常规包括血红蛋白(Hb)、红细胞(RBC)、白细胞及分类(WBC+DC)和血小板(PLT);尿常规包括pH、蛋白质、糖、酮体、胆红素、尿胆原、WBC和RBC;血生化检查包括谷草转氨酶

作者单位:1.海南省疾病预防控制中心,海南 海口 570203;2.屯昌县疾病预防控制中心,海南 屯昌 571600

作者简介:林绍雄(1963~),男,汉族,副主任医师,主要从事人体寄生虫病研究。

* 通讯作者 E-mail: wangsqkevin@hotmail.com

(AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、磷酸肌酸激酶 (CK)、总胆红素 (TBIL)、尿素氮 (BUN) 或血清肌酐 (Cr) 和心电图,并详细记录不良反应表现及出现与持续时间。

1.5 数据处理和统计学分析 应用 Excel 和 Spss10.0 软件,对资料进行统计学分析处理。以检验水平 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线调查情况 研究试点共粪检 1 270 人,总感染率 70.78%(899/1 270),其中钩虫、蛔虫、鞭虫感染率分别为 62.91%(799/1 270)、12.60%(160/1 270)、17.72%(225/1 270)。799 例钩虫感染者,轻、中、重度感染分别占 67.33%、27.28%和 5.38%。钩蚴培养鉴别虫种 261 例,其中单纯美洲钩虫感染占 6.21%(225/261)、两种钩虫混合感染占 9.96%(26/261)、未查见单纯十二指肠钩虫感染。此外有 1 个小自然村钩虫感染率更高达 82.44%(108/131)。

2.2 病例入选情况 2006 年 4~9 月共收治钩虫感染者 799 例,完成服药后并复查者 696 例,未完成研究而剔除 103 例其中有 66 例服药后失访,2 例合并使用其他驱虫药物,1 例因年龄 <4 岁,初次实验室检查指标异常者 4 例,1 例为早孕者,29 例因其它原因未服药);在 696 例钩虫感染者中,5~14 岁儿童 301 例,15 岁以上人群 395 例。受治的钩虫感染者中有 232 人完成实验室检查。

2.3 疗效分析 5~14 岁儿童和 15 岁以上人群钩虫感染者分别顿服三苯双脒 200mg 和 400mg 治愈率分别为 78.15%(236/301)和 85.59%(341/395),两者间有统计学意义 $\chi^2=7.57$,

$P<0.01$;有效率分别为 97.34%(293/301)和 99.24%(392/395),两者间无统计学意义 ($\chi^2=1.06, P>0.05$)。总治愈率及总有效率分别为 82.90%(577/696)和 98.42%(685/696)。单纯美洲钩虫和两种钩虫混合感染的治愈率分别为 86.44%(193/222)和 84.00%(21/25);有效率分别为 99.55%(221/222)和 100.00%(25/25)。三苯双脒对不同感染度 (EPG) 的疗效,以轻度感染者治愈率较高为 87.50%,中度感染者治愈率居中 76.53%,重度感染者治愈率较低为 66.67%;三者之间的治愈率比较有显著的统计学意义 ($\chi^2=19.56, P<0.005$)。同样各组感染者治愈率也随着感染度 (EPG) 的增高,而治愈率降低;轻度感染者治愈率儿童组 81.40%明显低于成人组 92.77%,两者间有显著的统计学意义 ($\chi^2=13.65, P<0.01$)。对不同感染度 (EPG) 有效率均较高,以重度感染者有效率更显著达 100.00%;轻度感染者有效率儿童组 95.81%略低于成人组 99.20%,但两者间无统计学意义 ($\chi^2=1.06, P>0.05$)。两组治疗后的平均克粪虫卵减少率分别为 97.59%和 98.81%,总虫卵减少率为 98.24%(见表 1)。

2.4 安全性评价 完成服药后并复查者 696 例,出现与三苯双脒肠溶片有关或可能有关的不良反应者 28 例,不良反应发生率为 4.02%(28/696),其中头晕 26 例,眼花 9 例,恶心呕吐 2 例,乏力 2 例,以上不良反应未经处理而 0.5~1h 自行消失;4~14 岁儿童均未出现不良反应。受治患者中有 232 人进行实验室检查,实验室检出有临床意义的异常病例 4 例,血小板偏高 2 例,白细胞升高 1 例,淋巴细胞和中性粒细胞百分比异常 1 例^[3]。异常病例表现与药物无关或可能无关,异常者未采取治疗措施。治疗结束后随访 3 周均恢复正常。

表 1 钩虫不同感染度 (EPG) 的疗效

组别	轻度 (EPG <400)		中度 (EPG 400~3 000)		重度 (EPG > 3 000)		虫卵数/g (EPG)		
	治愈率 (%)	有效率 (%)	治愈率 (%)	有效率 (%)	治愈率 (%)	有效率 (%)	治前	治后	虫卵减少率 (%)
5~14 岁	81.40 (175/215)	95.81 (206/215)	75.00 (57/76)	98.68 (75/76)	70.00 (7/10)	100.00 (10/10)	765.36	18.05	97.59
15岁以上	92.77 (231/249)	99.20 (247/249)	77.50 (93/120)	99.17 (119/120)	65.38 (17/26)	100.00 (26/26)	803.76	9.58	98.81
合计	87.50 (406/464)	97.63 (453/464)	76.53 (150/196)	98.98 (194/196)	66.67 (24/36)	100.00 (36/36)	784.56	13.82	98.24

3 讨论

2003 年第二次海南省中部地区人体重要寄生虫病现状调查报告表明,当前人体土源性线虫感染率明显比 1986 年分布调查结果降低,但钩虫感染率 (65.76%) 及人群的 AMEPG (488.45 个/克) 仍然是海南省乃至全国最高的地区,也是以美洲钩虫为主 (Na:Ad=10.64:1,比历次调查比例高) 的两种钩虫混合感染流行区^[4]。本次基线调查结果显示,粪检总感染率为 70.78%,钩虫感染率仍高达 62.91%,钩蚴培养鉴别虫种 261 例,单纯美洲钩虫感染占 86.21%、两种钩虫混合感染占 9.96%,未查见单纯十二指肠钩虫感染。故本研究主要针对美洲钩虫感染疗效的效果观察。

三苯双脒具有广谱驱肠道线虫作用,尤其是口服单剂三苯双脒对美洲钩虫感染具有很高的治愈率,优于现用的一些抗肠道线虫药物。Horton 指出,阿苯达唑对美洲钩虫感染的治愈率不高。而三苯双脒对美洲钩虫病疗效明显高于阿苯达唑的治愈率^[5]。因此,在进一步控制美洲钩虫病的传播中,现用的一些抗肠道线虫药物难以取得理想的效果,而三苯双脒则有望在防治

美洲钩虫感染中发挥重要作用。本次研究结果显示,三苯双脒肠溶片治疗钩虫感染者的总治愈率和有效率分别为 82.90%和 98.42%,虫卵减少率为 98.24%;成人组比儿童组治愈率高,可能是所用药量不同的原因;而治愈率随着感染度 (EPG) 的增高而降低,轻度感染者治愈率较高 87.50%,疗效较显著 (成人组达 92.77%);但对重度感染者治愈率较低为 66.67%;疗效一般。因此,在今后钩虫病的控制工作中,是否考虑对钩虫感染严重的地区 (50%以上),成人顿服三苯双脒剂量是否增加至 500mg,10~14 岁儿童顿服三苯双脒剂量是否增加至 300mg,从而达到更好的疗效。

在群体性治疗中药物的安全性是重要因素,在多次试验中已证明三苯双脒是安全有效的。本试验进一步证明三苯双脒是群体性治疗中较为安全有效的驱虫药物,仅有少数人出现轻微、短暂的头晕和眼花,一般不经处理可自行消失,不影响正常的劳动和学习,特别是儿童口服三苯双脒 200mg 的耐受性更好,且未见明显不良反应报告,故有可能通过增加药物剂量来提高疗效。需要说明的是,在本次研究中,服药要求现场看服,

工作量及难度非常大,为了工作方便(白天方便下村,群众在家)下村发药一般安排在中午,当时正好是农忙季节,有部分农民刚回家还未吃午饭空腹,发药人员很难有时间等待饱饭后再服药(看服),这时因气候炎热,劳动出汗又较多,血容量较低,血药浓度较高的原因,出现的头晕眼花相对要多一些;在 66 例服药后失访的病例中,有部分病例因服药后出现头晕眼花而产生情绪,影响了后面研究而失访。此后改在晚间睡前服药,不良反应相对较少。此外,有一例 22 岁妇女做博赛孕检试纸为阳性,诊断为早孕阳性,作者已将其剔除,并在服药表中注明剔除病例;但在下村发药时,由于发药人员的疏忽及该患者的强烈要求服药(患者认为自己刚分娩 3 个月而检查早孕有误),发药员给哺乳期妇女服药也是失误,服药后即冒着烈日参加田间劳动而出现一过性晕厥,后经输注葡萄糖后症状消失,该患者未完成粪便复检。因此,建议使用三苯双胍肠溶片治疗钩虫感染者时,最好安排在晚饭后至睡前的时间服药,从而有效的减少及减轻不良反应的发生。

经过多年多次的调查和监测报告显示,海南省土源性肠道线虫感染还很高,特别是中部地区农村居民钩虫感染在 40% 以上的地方很普遍,主要以单纯美洲钩虫感染占绝对优势。因此,在今后土源性肠道线虫防治工作中,应把美洲钩虫作为优先防治的虫种,加大加强对美洲钩虫感染的防治力度,在药物选择上应首选对美洲钩虫病安全高效的药物。本研究与三苯双胍的其他临床试验结果相一致,即三苯双胍对美洲钩虫感染的

治疗效果是目前驱治土源性肠道寄生虫药物所无法比拟的,是较为理想的驱钩虫、蛔虫药物^[1,2,6]。建议在进一步控制土源性肠道线虫特别是美洲钩虫病传播工作中,考虑对钩虫感染严重的地区(50%以上),增加顿服三苯双胍剂量,从而达到更好的疗效。三苯双胍治疗钩虫感染的疗效显著,不良反应率低,是非常值得推广的驱虫药物。

参考文献:

- [1] 肖树华,吴惠敏,王翀.三苯双胍一种新的广谱抗肠道蠕虫新药[J].国寄生虫学与寄生虫病杂志,2004,22:312-315.
- [2] 吴中兴,方悦怡,刘宜升.新药三苯双胍肠溶片治疗肠道线虫感染的效果观察[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2006,24(1):23-26.
- [3] 张剑辉,肖树华,吴中兴.三苯双胍肠溶片治疗 1 292 例肠道线虫感染者 期临床试验[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2004,22:312-315.
- [4] 林绍雄,王善青,胡锡敏,等.海南省中部地区人体重要寄生虫病现状调查分析[J].中国热带医学,2005,9(7):1417-1419.
- [5] Horton J. Albendazole: a review of ant helminthic efficacy and safety in human[J]. Parasitol, 2000, 121(Suppl): S113-132.
- [6] 郑葵阳,吴中兴,刘宜升,等.三苯双胍肠溶片治疗肠道线虫感染的效果观察[J].实用寄生虫病学杂志,2002,10:149-151.

收稿日期 2010-04-30 编辑 符式刚

(上接第 1183 页)

源性细胞因子, TNF- α 的生物学作用与其体内的水平高低密切相关,对肿瘤免疫有双向调节作用。在正常情况下, TNF- α 具有抗肿瘤作用,通过增强免疫效应功能、介导靶细胞凋亡、血管炎症反应等途径而发挥抗肿瘤作用,对机体有利。但如持续释放或产生过多,又会严重破坏细胞因子之间正向的协调作用,造成细胞因子网络功能紊乱,引起机体的发热、脂肪降解、恶液质、血管渗漏、内源性致热等病理损伤等^[8]。文献报道原发性肝癌患者 AFP 未升高之前或 CT 和超声检查未能发现肝癌时, TNF- α 已显著升高,肿瘤复发时 TNF- α 升高更明显^[9]。

本研究结果显示叶下珠复方 II 号高剂量组小鼠血清 IL-2 水平明显高于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$),显示叶下珠复方 II 号可通过提高 H22 肝癌移植瘤小鼠体内 IL-2 水平发挥抗癌作用。

叶下珠复方 II 号高、低剂量组血清 TNF- α 水平明显低于模型组,差异有显著性意义($P < 0.05$)。显示叶下珠复方 II 号具有抑制 H22 肝癌移植瘤小鼠体内升高的 TNF- α 水平的作用,从而使其维持在一定水平而发挥抗肿瘤、调节机体免疫功能等积极作用。

至于叶下珠复方 号抗肝癌的其它相关作用机制,有待进一步的研究。

参考文献:

- [1] 李常青,李小月,张俊丽,等.叶下珠复方 号抗乙型肝炎病毒的体外实验研究[J].中国热带医学,2009,9(2):217-218.
- [2] 李小月,何金洋,李常青,等.叶下珠复方 号体内抗鸭乙肝病病毒的实验研究[J].广州中医药大学学报,2010,28(2):129-131.
- [3] 盛扬,李常青,刘妮,等.叶下珠复方 号对 HSC-T6 增殖及 TIMP-1 mRNA 表达的影响[J].中国热带医学,2008,8(2):204-205,215.
- [4] 李常青,李钢,苏俊芳,等.叶下珠复方 II 号对二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化形成的抑制作用[J].辽宁中医杂志,2009,36(8):1413-1415.
- [5] 李常青,王新华,李广谦,等.叶下珠复方治疗慢性乙型肝炎的临床观察[J].新中医,1998,30(6):45,62.
- [6] 赵武述,陈仁,卞志强.现代临床免疫学[M].北京:人民军医出版社,1994,158-183.
- [7] 彭贵勇,庞政.白细胞介素 2 对入肝癌细胞侵袭力及转移力的调节作用[J].中华肝脏病杂志,2001,5:303-305.
- [8] 吕志敢,郭政.肿瘤坏死因子的研究进展[J].山西医科大学学报,2006,37(3):311-314.
- [9] Nakazaki H. Preoperative and postoperative cytokines in patients with cancer[J]. Cancer, 1992, 70(3):709-713.

收稿日期 2011-03-21 编辑 符式刚