

药物治疗囊型棘球蚴病的研究进展

Research progress on drug therapy for cystic echinococcosis

王美丁^{1,2a}, 朱宝强^{1,2a}, 张明名^{2a}, 周 果^{2b}, 龙恩武^{1,2a}△

WANG Mei-ding, ZHU Bao-qiang, ZHANG Ming-ming, ZHOU Guo, LONG En-wu

1. 西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院) a. 药学部 b. 超声科, 四川 成都 610072

【摘要】 棘球蚴病是一种世界关注的危害严重的人畜共患病, 对于囊型棘球蚴病而言, 药物治疗至关重要。阿苯达唑仍是作为治疗的首选药, 但由于其个体差异较大, 不良反应较多, 临床上希望能够寻找新剂型、新方法以及新药物。文章就临床上使用较多的阿苯达唑不同剂型、阿苯达唑与其他药物联合应用治疗囊型棘球蚴病以及还未经过临床试验的潜在治疗药物做一综述总结, 为后续探索治疗囊型棘球蚴病的药物提供参考。

【关键词】 囊型棘球蚴病; 阿苯达唑; 联合用药; 药物治疗

【中图分类号】 R532.32

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2025)03-0172-04

棘球蚴病(又名包虫病), 是由棘球绦虫的幼虫寄生引起的人畜共患寄生虫病, 这种严重且呈世界性分布的疾病已经成为全世界都重视的公共卫生问题^[1]。我国的西部畜牧区例如西藏、新疆、青海、四川、甘肃、内蒙古等是高流行区, 该地区的人群平均患病率是 1.1%^[2,3]。我国流行的棘球蚴病包括由细粒棘球绦虫幼虫引起的囊型棘球蚴病又称囊型包虫病(cystic echinococcosis, CE)和由多房棘球绦虫幼虫引起的泡型棘球蚴病又称泡型包虫病(alveolar echinococcosis, AE)^[4,5]。CE 的治疗方式主要以手术为主, 但药物治疗也是至关重要的, 对于不能耐受手术治疗方式或者未达到手术指征的患者而言, 还是需要依靠药物治疗^[2]。本文以阿苯达唑为主, 对药物治疗 CE 的进展综合叙述。

1 CE 的概述

CE 通常是在犬、牛、羊或野生动物(狐狸等)和人类之间循环感染, 人类作为中间宿主, 因意外接触摄入被感染的动物粪便中的虫卵而感染棘球蚴病, 并且主要在肝脏、肺部等器官形成可能危及生命的囊肿^[6]。该病初期症状并不明显, 起病缓慢, 部分潜伏期可达十年, 病程长^[7]。世界卫生组织

(WHO)已经将 CE 列为需控制或消除的十七种疾病之一^[1]。WHO 包虫病专家工作组制订共识的分型方案(简称 WHO 分型), 将 CE 分为 6 型: 囊型病灶(CE)、单囊型(CE1)、多子囊型(CE2)、内囊塌陷型(CE3)、实变型(CE4)、钙化型(CE5)^[2]。CE 感染部位常有轻微的疼痛以及坠胀痛, 若受累部位为肝脏, 可能会出现上腹部不适、肝区疼痛、肝脏肿大、黄疸以及恶心呕吐等症状。

2 阿苯达唑(albendazole, ABZ)治疗 CE

ABZ 为苯并咪唑类药物, 因其具有广谱的杀菌、驱虫以及抗癌活性而被广泛应用于各种寄生虫疾病。ABZ 是广谱驱虫药, 可以通过阻断虫体对葡萄糖和多种营养的摄取, 使得棘球蚴组织的生发层细胞糖原耗竭, 最终导致寄生虫无法生存和繁殖^[8,9]。ABZ 片剂作为国内外专家共识推荐首选药, 上市到现在已经有过很多研究, 由于 ABZ 临床效果较好但胃肠道吸收较差、生物利用度低, 所以在研究的过程中开发了多种剂型以供临床使用, 希望能够提高临床疗效, 并且也在不断找寻药物治疗的新方法、新组合, 用 ABZ 联合另一种药物治疗 CE, 通过药物协同作用或者增效减毒作用, 能更有

(4):323-332.

[31] 刘慧芳, 刘颖, 杨霖, 等. 脉冲电磁场治疗绝经后骨质疏松症的疗效观察[J]. 生物医学工程学杂志, 2014, 31(1):48-52.

[32] 高堪达, 俞永林, 蒯大禹, 等. 低频脉冲电磁场对原发性骨质疏松症患者骨痛、骨密度及骨代谢指标的影响[J]. 中国临床康复, 2004, 8(27):5913-5915.

[33] 沈小利, 张灿芬, 陈璐. 唑来膦酸联合活性维生素 D 及骨化三醇对 2 型糖尿病性骨质疏松症患者骨密度及骨代谢指标的影响[J]. 浙江医学, 2022, 44(9):945-949.

[34] 高培刚, 张晨阳. 阿仑膦酸钠片联合脉冲电磁场治疗老年椎体

骨质疏松性压缩骨折疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2023, 27(19):36-38, 147.

[35] 齐夏丽, 郭晴晴, 雷珍艳. 低频脉冲电磁场、运动联合药物治疗骨质疏松症效果观察[J]. 中国疗养医学, 2020, 29(3):274-276.

[36] 许鸿涛, 刘亚峰, 李君. 低频脉冲电磁场联合递增负荷功率自行车运动在骨质疏松患者中的应用效果[J]. 中国民康医学, 2024, 36(18):85~88.

(收稿日期:2024-09-10;修回日期:2025-01-16)

(本文编辑:侯晓林)

效治疗 CE 或者可以减少 ABZ 的剂量及疗程以期减少可能发生的严重不良反应。

2.1 不同剂型 ABZ 的疗效 ABZ 的剂型有多种,如片剂、脂质体、胶囊剂、颗粒剂、乳剂等,目前临床最常用的是 ABZ 片剂、脂质体和乳剂。

2.1.1 ABZ 脂质体口服液 一家医院展开了 3 个月的研究,以服用复方 ABZ 片(tid,2 片/天)的患者为对照组,服用 ABZ 脂质体口服液(bid,10 mg/kg)的患者为试验组^[10]。结果发现,试验组患者治疗总有效率为 92%,明显高于对照组患者治疗总有效率 78%。通过脂质体的方式对患者治疗也能够较好的控制或是延缓药物的释放情况,降低药物血浆清除率,让 ABZ 有效成分在患者体内停留更长的时间,还能够降低 ABZ 对患者造成的副作用^[11]。ABZ 片剂在临床是比较安全有效的,此研究中可以看出 ABZ 脂质体口服液的安全性和有效性甚至要高于 ABZ 片剂,给临床选择使用药物提供了依据。

2.1.2 ABZ 乳剂 有研究^[12]通过宁夏疾控中心选取符合肝囊型包虫病诊断的使用 ABZ 片剂(tid,20 mg/kg,最大剂量不超过 1200 mg/d)的患者为对照组,使用 ABZ 乳剂(12.5 mg/kg·d,晚饭后 1 小时口服)的患者为试验组,连续治疗 3 个月。临床疗效评估与脂质体口服液研究中相同。此研究中观察到 ABZ 乳剂与 ABZ 片剂的近期疗效无统计学差异,但相比于片剂,乳剂能够降低近期复发率。

以上研究都是在短期内进行比较疗效,这两种剂型与片剂疗效类似甚至优于片剂,但是 CE 并不是短期能够治愈的,且有一定的复发可能性,对于不同剂型的 ABZ 的临床疗效的探讨还需要长期的观察研究才能得到更加可信的结论。

2.2 临床 ABZ 联合用药 由于药物治疗对 CE 患者术前、术中和术后都必不可少,而 ABZ 本身不良反应较多,研究者们开始探讨联合用药进行临床治疗,以期达到更好的疗效,弥补 ABZ 等经典药物的不足,也能减少不良反应的发生。

2.2.1 ABZ 联合吡喹酮 吡喹酮是一类广谱抗寄生虫药物,通常用于囊虫病、血吸虫病和棘球蚴病的治疗。黄燕等^[4]的研究中,ABZ+吡喹酮组的治愈率和有效率均高于 ABZ 单药治疗组。有学者对 ABZ 联合吡喹酮治疗 CE 的研究结果进行了 Meta 分析^[13],得出的结论也是 ABZ+吡喹酮组优于单用 ABZ 组。这提示在临床治疗 CE 时可以选择 ABZ+吡喹酮,可能对于单用 ABZ 治疗 CE 的有效率和治

愈率有所提高。

2.2.2 ABZ 联合西咪替丁 西咪替丁作为 H₂ 受体阻滞剂,可以抑制胃酸分泌,常用于治疗消化道疾病,但在棘球蚴病的治疗中,西咪替丁也有很好的应用前景^[14]。西咪替丁与 ABZ 联合用药时,可以改善或减少服用 ABZ 发生的胃肠道不良反应。有研究^[15]用 ABZ(400 mg,bid)+西咪替丁(2 mg/ml)和 ABZ(400 mg,bid)治疗 3 个疗程后,ABZ+西咪替丁组的有效率达 96.7%,单独使用 ABZ 治疗的有效率 83.3%,有类似研究^[16]得出的结论也是一致的,ABZ 与西咪替丁联合应用治疗 CE 的效果优于单用 ABZ 治疗,并且在药物治疗中联合用药的胃肠道不良反应发生率明显低于单用 ABZ。在临床用药时,胃肠功能不好的患者更推荐 ABZ+西咪替丁联合使用,以减轻胃肠道不良反应。

2.2.3 ABZ 联合六君子汤 六君子汤由六种中草药(人参、白术、茯苓、甘草、陈皮以及半夏)熬制而成可益气健脾和燥湿化痰的中药汤剂^[17,18]。有研究^[19]通过药物治疗 6 个月,发现 ABZ 联合六君子汤的有效率为 100%,ABZ 单药治疗的有效率为 81.3%,在此研究中 ABZ 联合六君子汤治疗的有效率高于仅使用 ABZ 单药治疗。六君子汤中的陈皮有改善胃肠动力的功效,在联合用药的过程中,也可以减轻 ABZ 的胃肠道反应,此项研究在有人员药物合理干预的情况下,有效率较高,临床上可以在此基础上进行更大规模的推广试验并进一步探究 ABZ 和六君子汤联合应用的有效性。

3 CE 的潜在治疗药物

3.1 他克莫司 他克莫司是一种大环内酯类抗生素,属于强有效的免疫抑制剂。他克莫司是钙调磷酸酶抑制剂,可以通过与 FK506 结合蛋白结合,进而形成药物蛋白复合物,进而再与钙调磷酸酶作用使其失活^[20]。他克莫司能够在体外抑制原头蚴的活性,可使其生存率降低,在 CE 小鼠模型中,他克莫司同样有治疗效果^[21]。李锦田等^[20]通过使用他克莫司治疗感染 CE 的小鼠,发现他克莫司可以明显降低囊液中的钙磷酸调节酶的含量,同时还会影响 CE 模型小鼠血清免疫因子的含量,借此能够抑制小鼠体内囊泡的生长和发育,进而发挥出抗 CE 的作用。他克莫司体内外都有抗 CE 活性,但还没有临床证据能够说明他克莫司可以在 CE 患者的实际病程中使用。

3.2 他莫昔芬 他莫昔芬是一种抗雌激素药物,属于抗肿瘤药物,通常可用于乳腺癌和术后的炎症^[22]。他莫昔芬在体内外都展现出抗 CE 的活性,在体外对于抗 CE 原头节活性为 100%,在体内对于

【基金项目】国家基础加强计划重点基础研究项目(编号:2023

-JCJQ-ZD-118-00)

△通讯作者

感染 CE 的小鼠口服给药时,显示出 40% 的活性(10 只感染 CE 的小鼠使用他莫昔芬后,有 6 只仍然出现了囊肿),并且在感染后 3 个月使用他莫昔芬比感染后 6 个月使用的抑制寄生虫的作用更强,感染后早期使用药物治疗比晚期的效果更好^[23]。他莫昔芬在体外以及动物实验中展现出其抗 CE 活性,为其有可能的临床应用于 CE 患者提供依据,提示临床可以进一步挖掘其药物疗效。

3.3 二甲双胍 二甲双胍是临床上常用的治疗 2 型糖尿病的降糖药,有心血管保护作用^[24]和潜在的抗肿瘤作用^[25]。已经证实二甲双胍在体外有抗细粒棘球绦虫的作用,二甲双胍可以通过诱导细粒棘球绦虫幼虫时期的自噬来达到抗寄生虫的目的^[26]。Loos 等^[27]将感染 CE 的小鼠分为不同的组别,分别给予二甲双胍(50 mg/kg·d)、ABZ(5 mg/kg·d)以及二甲双胍-ABZ(二甲双胍 50 mg/kg·d + ABZ 5 mg/kg·d),单药治疗时,二甲双胍组(0.200±0.023)g 的小鼠的囊肿重量低于 ABZ 组(0.470±0.040)g 处理的小鼠囊肿重量,从某种层面来讲,对于 CE 小鼠而言,相比于单用 ABZ,单独使用二甲双胍的效果更好。而二甲双胍+ABZ 联合给药组的效果明显优于单独给药,联合给药组(0.08±0.01)g 小鼠囊肿重量显著低于单用药物治疗组。与此同时还发现二甲双胍与 ABZ 具有协同作用,二甲双胍联合 ABZ 最低推荐剂量使用时比单药治疗更加有效,并且与单用二甲双胍组相比,CE 小鼠囊内的二甲双胍积累更高。这为后期临床使用二甲双胍治疗 CE 奠定了试验基础,提示临床可以将二甲双胍与 ABZ 联合应用与 CE 的治疗中,这也需要有进一步的临床研究来证实这一想法。

3.4 奥曲肽 奥曲肽是十四肽生长抑素类似物,由人工合成的天然生长抑素的八肽衍生物,可以抑制 PI3K-AKT 通路,使其对雷帕霉素的敏感性增强。研究^[28]发现在 10 μM 和 100 μM 的奥曲肽条件下,培养 10 天后原头节的死亡率分别为 15% 和 95%,后者趾节的死亡率为 100%。研究发现奥曲肽与二甲双胍联用可以影响细粒棘球绦虫幼虫的活性,在 10 μM 奥曲肽+5 mM 二甲双胍条件下,培养 10 天后原头节的死亡率提高至 70%,优于二者单用的效果(奥曲肽组为 15%,二甲双胍组为 30%)^[28,29]。奥曲肽可以作为潜在抗 CE 的药物去深入研究挖掘,现在还没有足够证据证明奥曲肽能够应用于临床抗 CE。

4 小结与展望

CE 作为世界关注的传染病由来已久,对感染的人群和动物有严重的危害。WHO 推荐的首选治疗

CE 的药物是苯并咪唑类药物,在临床上是有其不可撼动的地位。但是,ABZ 片剂胃肠道吸收较差、生物利用度低,需要长期服药导致患者的依从性较差。在此基础上较为迫切地希望有改进的药物或者能够替代 ABZ 的药物以供患者选择。不管是不同剂型的 ABZ 还是 ABZ 联合用药,都是希望可以提高生物利用度、减轻药物不良反应或提高临床疗效,让临床和患者有更多的选择,进而使患者的依从性提高。在一些动物实验研究中,发现作用于其他方面的药物有潜在的抗细粒棘球绦虫活性,为寻找 ABZ 替代药物提供了想法,为这些药物后续可能应用于临床上治疗 CE 提供了实验基础。目前,这些潜在的抗 CE 药物仍停留在动物实验,临床上还需要更多的证据来进一步证明其抗 CE 作用,希望能够早日发现并在临床使用治疗 CE 的新药。

【参考文献】

- [1] Wen H, Vuitton L, Tuxun T, et al. Echinococcosis: advances in the 21st century [J]. Clin Microbiol Rev, 2019, 32 (2): e00075-18.
- [2] 中国医师协会外科医师分会包虫病外科专业委员会. 肝两型包虫病诊断与治疗专家共识(2019 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(8):711-721.
- [3] Fu MH, Wang X, Han S, et al. Advances in research on echinococcoses epidemiology in China [J]. Acta Trop, 2021, 219:105921.
- [4] 黄燕,喻文杰,尚婧晔,等. 阿苯达唑和吡喹酮交替联合用药治疗藏族牧民棘球绦虫病的效果观察[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2021, 39(2):171-177.
- [5] 邓雪莹,黄嫣,官亚宜,等. 棘球绦虫终末宿主感染情况研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(8): 978-982.
- [6] 毕力格巴图,英英,菅瑞珍,等. 牛羊包虫病的防治措施[J]. 当代畜禽养殖业, 2024, 44(3):32-33.
- [7] 王荣荣,郭强,张阳,等. 加速康复外科理念在肝囊型包虫病手术病人护理中的应用[J]. 护理研究, 2024, 38(9):1675-1677.
- [8] Wang S, Ma Y, Wang W, et al. Status and prospect of novel treatment options toward alveolar and cystic echinococcosis [J]. Acta Trop, 2022, 226:106252.
- [9] 贾程,侯慧梁,宁博,等. 阿苯达唑药物制剂研究进展[J]. 上海师范大学学报(自然科学版中英文), 2024, 53(1): 107-112.
- [10] 马瑞佳,巩月红,吾斯曼江·艾买提,等. 阿苯达唑不同剂型治疗包虫病效果的 Meta 分析[J]. 新疆医学, 2022, 52(2):139-145,150.
- [11] 杨林川,田易江,曾竺琳,等. 阿苯达唑抗棘球绦虫新型制剂的研究进展[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2020, 38(3): 383-389.
- [12] 翟晓明. 阿苯达唑乳剂治疗肝囊型包虫病的临床疗效[J]. 中国全科医学, 2018, 21(S2):111-112.
- [13] Velasco-Tirado V, Alonso-Sardón M, Lopez-Bernus A, et al. Medical treatment of cystic echinococcosis: systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1):306-315.
- [14] 钟根勇,况春燕. 雷贝拉唑联合西咪替丁对老年消化性溃疡患者疗效及胃肠功能的影响[J]. 基层医学论坛, 2024, 28(19): 37-39,43.