

DOI:10.13350/j.cjpb.220822

• 综述 •

# 伊维菌素抗寄生虫病和寄生虫感染的作用研究进展\*

舒磊<sup>1</sup>, 刘星卓<sup>2</sup>, 吕芳丽<sup>3,4,5\*</sup>

(1. 广州中医药大学青蒿研究中心, 广东广州 510405; 2. 中山大学中山医学院寄生虫学教研室; 3. 中山大学附属第七医院检验科; 4. 中山大学中山医学院寄生虫学教研室; 5. 中山大学热带病防治研究教育部重点实验室)

**【摘要】** 伊维菌素可治疗盘尾丝虫病和淋巴丝虫病, 防治土源性蠕虫(包括似蚓蛔线虫、毛首鞭形线虫、钩口属线虫和粪类圆线虫)和体外寄生虫(包括疥螨和头虱)感染, 控制传播疟疾的按蚊并杀灭其体内的疟原虫, 并且对曼氏血吸虫的尾蚴、毛蚴和中间宿主淡水螺等有一定的杀灭作用。本文对伊维菌素抗上述寄生虫病和寄生虫感染的作用研究进展进行综述, 以为相关研究者提供参考。

**【关键词】** 伊维菌素; 土源性蠕虫; 按蚊; 曼氏血吸虫; 体外寄生虫; 综述

**【中图分类号】** R38

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2022)08-0972-06

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Aug.; 17(8):972-977.]

## Research progress on the effect of ivermectin against parasitic diseases and parasitic infections

SHU Lei<sup>1</sup>, LIUXing-zhou<sup>2</sup>, LV Fang-li<sup>3,4,5</sup> (1. Artemisinin Research Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. Department of Parasitology, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University; 3. Department of Clinical Laboratory, The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University; 4. Department of Parasitology, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University; 5. Key Laboratory of Tropical Disease of Ministry of Education, Sun Yat-sen University)

**【Abstract】** Ivermectin can treat onchocerciasis and lymphatic filariasis, prevent and treat the infection of soil-borne helminths (including *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichura*, *Ancylostoma* spp., and *Strongyloides stercoralis*) and ectoparasites (including *Sarcoptes scabiei* and *Pediculus humanus capitis*), control *Anopheles* mosquitoes those transmit malaria and kill *Plasmodium* parasites inside *Anopheles* mosquitoes, kill cercariae and miracidia of *Schistosoma mansoni*, and its intermediate host (freshwater snails). This paper reviews the research progress of ivermectin against the above-mentioned parasitic diseases and parasitic infections, to provide reference for relevant researchers.

**【Key words】** ivermectin; soil-transmitted helminths; *Anopheles* mosquito; *Schistosoma mansoni*; ectoparasites; review

\*\*\*伊维菌素(ivermectin)是一种能够杀死体内、体外多种寄生虫和媒介生物的新型的广谱、高效、低毒抗生素类抗寄生虫药物。除了可治疗盘尾丝虫病(onchocerciasis)<sup>[1]</sup>和淋巴丝虫病(lymphatic filariasis)<sup>[2]</sup>以外,伊维菌素还可以防治多种土源性蠕虫(表1)<sup>[3]</sup>以及一些体外寄生虫(如疥螨和人虱)的感染<sup>[4-7]</sup>。此外,研究还表明,口服标准剂量的伊维菌素后,存留在人体血液中的药物可以杀死吸血的按蚊,并能杀死按蚊体内的疟原虫<sup>[8-13]</sup>。本文对伊维菌素防治寄生虫病和寄生虫感染的作用进行综述。

后,美国默克公司的威廉·坎贝尔从该菌的发酵菌丝中提取出一组由8个结构相近的同系物组成的天然混合产物,命名为阿维菌素(avermectins)。研究发现阿维菌素可以治疗盘尾丝虫病<sup>[14]</sup>。1982年,阿维菌素类的半合成衍生物—伊维菌素接受了治疗盘尾丝虫病的试验,盘尾丝虫病患者使用伊维菌素后症状痊愈,体内微丝蚴基本被清除;同时伊维菌素对淋巴丝虫病的患者也有明显的改善作用<sup>[15]</sup>。伊维菌素用于治疗盘尾丝虫病和淋巴丝虫病,减轻了贫穷国家数百万盘尾丝虫病和淋巴丝虫患者的疾病负担。2015年诺贝尔生理学或医学奖授予了发现阿维菌素的大村智、威廉·坎贝尔和发现青蒿素的屠呦呦,以奖励他们对人类健康事业做出的突出贡献。

表1 WHO推荐的伊维菌素防治寄生虫病的大规模全民服药方案

寄生虫病种类	用药方案	目标人群
淋巴丝虫病、盘尾丝虫病和土源性蠕虫病(鞭虫病、蛔虫病、十二指肠钩口线虫病、美洲板口线虫病和粪类圆线虫病)	MDA1:口服伊维菌素+阿苯达唑	学龄儿童(5-14岁)及成人
盘尾丝虫病	MDA3:口服伊维菌素	学龄儿童(5-14岁)及成人

### 1 伊维菌素简介

**1.1 伊维菌素的发现** 1975年,日本的大村智从土样中分离得到一种链霉菌即阿维链霉菌(*Streptomyces avermitilis*)。随

\* **【基金项目】** 国家自然科学基金面上项目(No. 81971955, 81873218); 广东省自然科学基金面上项目(No. 2019A1515011667, 2021A1515012115); 2021年广东省研究生教育创新计划项目(No. 2021SFKC003); 中山大学本科教学质量与教学改革工程项目(中大教务[2021]93号, 中大教务[2022]91号)

\*\* **【通讯作者】** 吕芳丽, E-mail: lvfangli@mail.sysu.edu.cn

**【作者简介】** 舒磊(1992-), 男, 湖北咸丰人, 本科, 主要从事疟疾现场防治研究。E-mail: 1039764042@qq.com

**1.2 阿维菌素类药物和伊维菌素** 阿维菌素是一组由8个结构相近的同系物组成的十六元大环内酯混合物,根据X、Y位上取代基的不同以及Z处(C22和C之间)单双键的差异,分别用A、B、a、b和1、2的组合来表示,由此确定了A1a、A1b、A2a、A2b、B1a、B1b、B2a和B2b这8个同系物(图1)。由于该混合物中组分a、b的活性极其相似,所以很难将两者进行分离。在阿维菌素的原始菌株发酵产物中,B系列的产量比A系列的多,而在a、b两个系列中,组分a的占比远远高于组分b,所以在天然阿维菌素包含的8个同系物中,含有a组分的系列占比较高,这4种同系物为A1a、A2a、B1a和B2a,其总含量占比 $\geq 80\%$ ,对应的4个比例较少的为组分b的同系物,分别为A1b、A2b、B1b和B2b,其总含量占比 $\leq 20\%$ <sup>[16]</sup>。伊维菌素是天然生成的两种阿维菌素B类化学改性衍生物混合物,包括80%的B1a和20%的B1b。除伊维菌素外,研究者通过对阿维菌素主核进行改造,又合成了阿巴菌素(abamectin)、埃玛菌素(emamectin)、道拉菌素(doramectin)、埃珀利诺菌素(eprinomectin)和色拉菌素(selamectin)。与阿维菌素相比,上述衍生物比较稳定,并且毒副作用小。

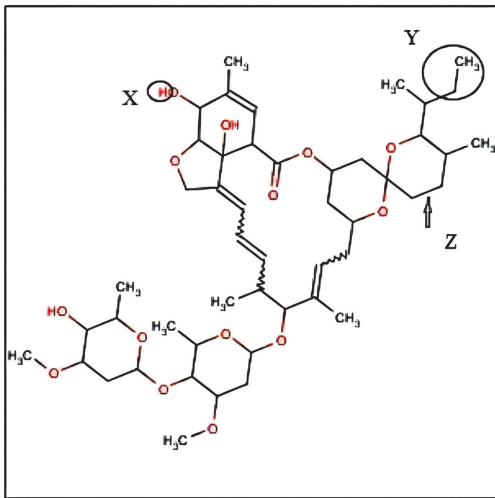


图1 阿维菌素类药物的化学结构  
Fig. 1 The chemical structure of avermectins

## 2 伊维菌素对盘尾丝虫病和淋巴丝虫病的治疗作用

**2.1 盘尾丝虫病** 盘尾丝虫病(又称河盲症)是一种由盘尾丝虫(*Onchocerca volvulus*)微丝蚴引起的疾病,通过蚋(*Simulium* fly)叮咬而传播。雌性盘尾丝虫在9-11年内每天可能产出1300-1900个微丝蚴。微丝蚴主要通过淋巴结进入皮肤和眼睛。在眼内,微丝蚴大多数存在于眼前房,但在视网膜和视神经中也发现了微丝蚴,随着多年严重和长期的感染,可导致永久性视力损害或失明<sup>[17]</sup>。根据《2017年全球疾病负担》研究报告,2017年全世界至少有2090万例盘尾丝虫感染者,其中1460万感染者患有皮肤病、115万感染者出现视力丧失<sup>[18]</sup>。非洲消除盘尾丝虫病的核心战略是在社区指导下使用伊维菌素治疗,美洲的做法是每年两次伊维菌素大规模全民服药(mass drug administration, MDA),数十年来,通过成功实施盘尾丝虫病消除活动,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)证实盘尾丝虫病已在以下四个国家被消除,包括哥伦比亚、厄瓜多尔、墨西哥和危地马拉<sup>[19]</sup>。创新性的以社区为导向

的防治体系被证明是提供初级卫生综合服务和工具的理想且具有成本效益的模式,包括将分发蚊帐和疟疾病例家庭管理等干预措施推广到盘尾丝虫病流行的偏远农村和医疗服务不足的社区<sup>[18]</sup>。每年给予单次口服伊维菌素(剂量150-200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ),可在一个月内将盘尾丝虫微丝蚴的数量降到零,并且药物的浓度能够维持12个月<sup>[20]</sup>。然而,伊维菌素不能杀死盘尾丝虫成虫,对成虫没有长期的作用,但能暂时中断成虫产出微丝蚴。每年重复给予单次口服剂量150  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的伊维菌素可以使皮肤组织中的盘尾丝虫微丝蚴的数量显著减少,眼部损伤减少,并防止病情的进展。使用该剂量(150  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )的伊维菌素,副作用最小,可以避免严重的不良反应,并且可以大规模使用<sup>[21]</sup>。此外,伊维菌素治疗还有其特殊的优点,能够修复眼睛的轻微损伤。根据WHO的建议,治疗盘尾丝虫病应当每年至少使用伊维菌素一次,持续10~15年<sup>[18]</sup>,在成虫14年的生命周期内连续使用伊维菌素,能够有效地防止患者疾病进展导致的河盲症。目前,由于部分患者对伊维菌素治疗盘尾丝虫病的依从性不佳,盘尾丝虫病仍然在撒哈拉以南非洲的31个国家传播<sup>[22]</sup>。此外,盘尾丝虫病也在巴西和委内瑞拉的亚诺马马地区和也门等南美洲国家传播。因此,估计在这些社区长期实施伊维菌素MDA并达到满意的覆盖率还面临着许多制约,如后勤问题、财务问题和不良事件发生增加的风险。

**2.2 淋巴丝虫病** 淋巴丝虫病俗称象皮病,是一种被忽视的热带寄生虫病,由班氏吴策线虫(简称班氏丝虫, *Wuchereria bancrofti*)、马来布鲁丝虫(*Brugia malayi*)和帝汶布鲁丝虫(*Brugia timori*)感染所引起,通过按蚊或库蚊传播给人。淋巴丝虫感染通常发生在童年期,对淋巴系统造成隐性损害,到患者成年时则会出现局部疼痛和严重畸形、淋巴水肿、象皮病和阴囊肿胀等症状,造成患者永久性的残疾。根据WHO2020年的数据,全球仍然有50个国家的8.59亿人口受到淋巴丝虫病的威胁,需要进行预防性化疗来阻止这种寄生虫病的传播<sup>[23]</sup>。由于伊维菌素对盘尾丝虫病和淋巴丝虫病均有良好的疗效,1987年默克公司决定捐赠伊维菌素给拉丁美洲、非洲和也门<sup>[24]</sup>,并且于同年设立了伊维菌素捐赠计划(Mectizan Donation Program, MDP),已在30多个国家捐赠了伊维菌素。1998年,MDP将业务范围扩大到使用伊维菌素与阿苯达唑(albendazole)的组合(阿苯达唑由葛兰素史克捐赠),以消除与盘尾丝虫病分布在相同流行地区的淋巴丝虫病。在治疗淋巴丝虫病方面,伊维菌素单次口服不能杀死班氏丝虫成虫,但能杀死其微丝蚴。由于伊维菌素单用阻止成虫产微丝蚴的时间太短,因而无法中断淋巴丝虫病的传播<sup>[25-27]</sup>。然而,当伊维菌素与阿苯达唑联合服用,则能够成功地防治淋巴丝虫病<sup>[28]</sup>。此外,单剂量的阿苯达唑(400 mg)、乙胺嗪(diethylcarbamazine)(6 mg/kg)与伊维菌素(200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )三者联合服用能够完全清除班氏丝虫微丝蚴,在联合治疗12个月(12/12患者)和治疗24个月(6/6患者)<sup>[29]</sup>,所有患者体内的班氏丝虫微丝蚴都完全被清除。而使用阿苯达唑联合乙胺嗪一次性治疗的12个患者中,只有1例在12个月没有查到微丝蚴。虽然无法确定伊维菌素与阿苯达唑或乙胺嗪之间的药代动力学相互作用,但上述研究结果提示它们之间具有一种新的协同作用,可导致班氏丝虫成虫永久性地绝育或死亡<sup>[28,29]</sup>。

## 3 伊维菌素对土源性蠕虫感染的作用

土源性蠕虫 由土壤传播的蠕虫包括似蚓蛔线虫(简称蛔虫, *Ascaris lumbricoides*)、毛首鞭形线虫(简称鞭虫, *Trichuris trichiura*)、钩口属线虫(*Ancylostoma* spp.)和粪类圆线虫(*Strongyloides stercoralis*)。土源性蠕虫以多种方式影响着受感染者的营养状况,被认为是导致营养不良及其相关的儿童发育不良的主要原因<sup>[30,31]</sup>。

**3.1 鞭虫、蛔虫和钩口属线虫** 鞭虫病影响着全世界数百万儿童,由于现有的治疗药物效果不佳,迫切需要寻找新的治疗方案。有学者对每年接受一次或两次伊维菌素治疗的厄瓜多尔某地区和地理位置相邻的未接受治疗的另一地区进行了横断面研究。采用改良加藤法和醚-醛离心沉淀法,检查接受伊维菌素治疗和未接受伊维菌素治疗的两个地区的学龄儿童的粪便标本,调查土源性蠕虫的感染状况。结果显示,伊维菌素治疗对学龄儿童的鞭虫感染率和感染度有显著影响。在没有接受伊维菌素治疗的地区的儿童中,也观察到鞭虫感染率和感染度降低,表明在接受大规模伊维菌素治疗的社区可降低鞭虫感染的传播<sup>[32]</sup>。

一项采取一年内(1993年4月-1994年4月)每3个月对蛔虫和鞭虫都高度流行的喀麦隆南部一个村庄所有符合入选的人进行一次伊维菌素治疗,每次治疗前都进行寄生虫病学粪便检查。结果显示30名年龄为5~15岁的儿童在第一次治疗前以及每一轮治疗中蛔虫和/或鞭虫虫卵都呈阳性,蛔虫的感染度在第一次治疗后显著下降,但此后保持稳定。重复伊维菌素治疗对30名儿童的鞭虫感染强度以及鞭虫或蛔虫感染率没有显著影响<sup>[33]</sup>。伊维菌素作为驱虫药的补充,可以安全地用于患鞭虫病的学龄前儿童。鉴于伊维菌素单次疗法治疗鞭虫感染的疗效较低,需要进一步研究伊维菌素治疗土源性蠕虫病的最佳药物组合和剂量。钩虫相关的皮肤幼虫移行症主要是由犬钩口线虫(*Ancylostoma caninum*)和巴西钩口线虫(*Ancylostoma braziliens*)引起的皮肤感染。Rodenas-Herranz等<sup>[34]</sup>报道外用0.1%的伊维菌素乳膏成功地治疗了钩虫引起的皮肤幼虫移行症。生殖器感染钩虫极为罕见,有报道一例4岁儿童阴茎钩虫幼虫移行症,外用1%伊维菌素乳膏(每天2次,连续2周)治疗后,症状消失<sup>[35]</sup>。

**3.2 粪类圆线虫** 粪类圆线虫是一种土源性蠕虫,可引起无症状(或亚临床)感染或有临床症状的粪类圆线虫病,在免疫功能低下的患者中可出现危及生命的严重临床综合征、过度感染综合征或播散性粪类圆线虫病<sup>[36]</sup>。伊维菌素是目前的首选治疗药物,对粪类圆线虫病的治愈率高于阿苯达唑,且具有良好的耐受性;伊维菌素与噻苯唑的杀虫效果相近,但噻苯唑具有更多的不良反应<sup>[37]</sup>。2020年,WHO将粪类圆线虫感染纳入其2030年公共卫生目标<sup>[38]</sup>,大量使用伊维菌素,即唯一一种单剂量有效的药物,有助于显著降低这种致命性寄生虫病的流行率<sup>[37]</sup>。在预防性应用伊维菌素控制盘尾丝虫病或淋巴丝虫病的地区,粪类圆线虫病的流行率显著下降<sup>[39-42]</sup>。伊维菌素作为肠道驱虫药、抗丝虫病药和治疗体外寄生虫感染的药已被列入《世界卫生组织基本药物标准清单2019》(第21版)<sup>[43]</sup>,并且已经从2021年起,以可负担的价格提供用于控制粪类圆线虫病的非专利伊维菌素<sup>[44]</sup>。

#### 4 伊维菌素对疟疾蚊媒、疥螨和人虱的作用

**4.1 疟疾蚊媒** 几十年来,人们一直在考虑使用伊维菌素进

行疟疾蚊媒的控制<sup>[45]</sup>。伊维菌素除了其广泛的抗寄生虫活性外,还可以剂量依赖性地杀死吸食了接受该药物治疗的人和牲畜血液的按蚊<sup>[46-49]</sup>。按蚊叮咬了服用伊维菌素的人的血液后,可缩短其预期寿命<sup>[50]</sup>,表明疟原虫难以活到足以完成孢子增殖并具有传染性,因此是一种潜在的新型病媒控制方式,有望降低疟疾的传播。对鸡、猪和牛的实验同样证明,吸食了接受伊维菌素治疗的动物的血液可增加蚊子的死亡率<sup>[51-53]</sup>。伊维菌素杀伤按蚊的机制是伊维菌素选择性地与谷氨酸门控的氯离子通道结合,这种通道普遍存在于无脊椎动物的神经和肌肉细胞中,导致细胞膜对氯离子的渗透性增加,造成细胞的瘫痪和死亡<sup>[54]</sup>。通过利用这种杀蚊活性,人和/或牲畜大规模服用伊维菌素可作为减少疟疾传播的一种潜在的新型病媒控制工具,降低按蚊的存活率<sup>[55]</sup>。Slater等<sup>[56]</sup>在具有高度季节性的中等疟疾传播地区,采用3轮单用伊维菌素(剂量为 $3 \times 300 \mu\text{g}/\text{kg}$ )的MDA,每轮间隔1个月,70%的MDA覆盖率可降低71%的疟疾临床发病率和34%的疟疾流行率。如果将伊维菌素MDA添加到季节性疟疾化学药物预防中,与单独进行季节性疟疾化学药物预防相比,可使5岁以下儿童的临床发病率额外降低77%。将添加了伊维菌素的MDA与单独使用双氢青蒿素-哌喹的MDA相比,可额外降低所有年龄段75%的疟疾发病率、额外降低64%的疟疾流行率。研究表明,添加了伊维菌素的MDA可降低疟疾的流行率和发病率,无论是在现有干预措施不足的疟疾持续高传播地区,还是在接近消除疟疾以防止其复燃的地区,伊维菌素都是疟疾控制工具中一个非常有价值的补充,并且在有较强季节性传播的疟疾流行区最为有效。伊维菌素防控疟疾传播的效果不只限于杀灭按蚊,而且还可以抑制按蚊体内疟原虫的发育<sup>[9]</sup>。

超长效口服伊维菌素制剂<sup>[12]</sup>和基于伊维菌素的有毒糖诱饵作为更安全的替代药物<sup>[13]</sup>,可以为未来的疟疾控制提供新的防治方案。重复使用伊维菌素MDA控制疟疾是安全可靠的,提示伊维菌素可能成为有助于控制疟疾的新药。通过每年数次使用伊维菌素MDA,不仅可以预防疟疾,还可以降低盘尾丝虫病的发病率和死亡率。在对盘尾丝虫流行点的试验过程中,应同时进行昆虫学调查,包括对不同伊维菌素治疗方案对按蚊/蚋存活率影响的调查。在实验室环境中使用膜喂养方法,让未感染的按蚊/蚋摄取由试验者提供的血液,随后进行密切监测,膜喂养方法比采用人诱饵暴露在自然界让昆虫叮咬得到的结果更可靠,在伦理上也更容易被接受。在盘尾丝虫病流行地区进行伊维菌素药效研究的另一个优势是,已经具备社区伊维菌素分销商网络,并且具有MDA的现场经验。伊维菌素MDA不仅具有潜在降低疟疾传播的可能,而且肯定会降低盘尾丝虫病相关的发病率和死亡率<sup>[20]</sup>。

**4.2 疥螨(*Sarcoptes scabies*)** 疥疮是一种由疥螨引起的接触性传染性皮肤病<sup>[57]</sup>。疥疮经常发生在身体的皱褶部位,比如手指间和脚趾间的缝隙<sup>[58]</sup>。疥疮最常见的症状是由疥螨的蛋白质和粪便致敏引起的瘙痒和皮疹,一种过敏反应,严重瘙痒尤其发生在晚上<sup>[59]</sup>。Brooks和Grace<sup>[60]</sup>在瓦努阿图进行的一项单盲随机对照试验,将纳入的110名6个月-14岁的疥疮儿童随机分为两组,一组口服伊维菌素( $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ ),另一组外用10%苯甲酸苄酯,治疗后3周随访。80名患者完成了疗程,结果显示这两种疗法都可以显著减少患者疥疮病灶的数量。

治疗后3周,伊维菌素治愈率为56%(24/43),苯甲酸苄酯治愈率为51%(19/37)。两种治疗均未发现严重副作用,但苯甲酸苄酯更易产生局部皮肤反应。因此,伊维菌素是治疗儿童疥疮廉价且有效的药物,效果优于苯甲酸苄酯。Kawen<sup>[61]</sup>在伊拉克进行的一项随机对照试验纳入373例5岁以上疥疮患者,其中189名患者接受口服伊维菌素(200 $\mu$ g/kg)联合外用5%氯菊酯治疗,其余患者仅外用5%氯菊酯。结果显示,两种药物联合使用可明显缩短疥疮的治疗时间,且病灶完全清除率高、痊愈率高,副作用小。Usman<sup>[62]</sup>等在巴基斯坦进行的一项随机对照试验纳入200例18-70岁之间的成年疥疮患者,随机分为两组,A组外用1%伊维菌素,B组外用5%氯菊酯,治疗4周,每2周随访1次,治疗后A组有91例患者症状缓解,B组有97例患者症状缓解,提示外用1%伊维菌素与外用5%氯菊酯对治疗疥疮有同样的疗效。疥疮作为伊维菌素治疗的适应症之一,已被列入《世界卫生组织基本药物标准清单2019》(第21版)<sup>[43]</sup>。

**4.3 头虱** 可感染人的虱有3种,分别是体虱(*Pediculus humanus humanus*)、头虱(*Pediculus humanus capitis*)和耻阴虱(*Phthirus pubis*)<sup>[63]</sup>。已知体虱可传播虱媒病<sup>[64]</sup>,但这3种虱均可引起虱病,一种由虱叮咬人并吸血引起的瘙痒性传染性皮肤病,传染性强,可通过身体与身体的密切接触或接触被感染者的床上用品、刷子或衣服而传染<sup>[65]</sup>。Pariser等<sup>[66]</sup>在美国开展的一项多中心随机双盲试验纳入了765例头虱患者,在试验第1天将0.5%伊维菌素涂抹在患者干的头发上,静置10分钟后洗去,于试验的第2、8和15天分别检查头虱清除率。接受0.5%伊维菌素涂抹一次治疗的患者的无头虱率明显高于空白对照组的患者。Singhasivanon等<sup>[67]</sup>在泰国进行的一项临床试验纳入了181例5岁以上女性患者,所有受试者在试验的第0天和第7天餐前1小时口服伊维菌素(200 $\mu$ g/kg)。受试者无头虱率在试验的第7、14和28天分别为93.4%、95.0%和99.4%,仅少数受试者出现轻微的副作用,包括头痛、头晕、胃痛、恶心或呕吐。表明口服该剂量的伊维菌素每周1次,持续2周,对头虱治疗是安全有效的。

## 5 伊维菌素对曼氏血吸虫幼虫及其中间宿主淡水螺的作用

**5.1 曼氏血吸虫(*Schistosoma mansoni*)** 血吸虫病是一种广泛存在的热带寄生虫病,由血吸虫属的吸虫感染所致。当血吸虫的尾蚴从受感染的淡水螺中逸并穿透接触疫水的人体皮肤时,人就会被感染。与传播曼氏血吸虫尾蚴相关的3种媒介淡水螺包括光滑双脐螺(*Biomphalaria glabrata*)、喜浅水双脐螺(*Biomphalaria tenagophila*)和藁杆双脐螺(*Biomphalaria straminea*),其中光滑双脐螺被认为是整个南美洲曼氏血吸虫的主要传播媒介。Katz等<sup>[69]</sup>的研究显示伊维菌素对这三种淡水螺的LD<sub>50</sub>为0.03 $\mu$ g/ml、LD<sub>90</sub>为0.3 $\mu$ g/ml。伊维菌素被认为是一种很有潜力的杀软体动物药物,杀灭感染的螺比杀灭未感染的螺更有效,但对卵块无影响。伊维菌素的主要成分是伊维菌素 B1a(含量占80%),被证明是无活性的,而导致螺死亡的是次要成分伊维菌素 B1b(含量占20%)。当暴露于浓度为0.01 $\mu$ g/ml的伊维菌素48h后,从光滑双脐螺中溢出的尾蚴全部死亡。将喜浅水双脐螺及其卵块、曼氏血吸虫的尾蚴和毛蚴暴露于不同浓度的伊维菌素中24h,定期观察死亡率,结果显示0.2 $\mu$ g/ml伊维菌素在5分钟内可杀死50%的尾蚴

和毛蚴,30分钟后可杀死90%的尾蚴和毛蚴<sup>[68]</sup>。

## 6 展望

伊维菌素用于治疗盘尾丝虫病和淋巴丝虫病,减轻了数百万人的疾病负担。研究表明伊维菌素在防治其他寄生虫病方面也具有重要作用,有待进一步研究、开发和利用。

### 【参考文献】

- [1] Dadzie Y, Amazigo UV, Boatman BA, et al. Is onchocerciasis elimination in Africa feasible by 2025: a perspective based on lessons learnt from the African control programmes[J]. Infect Dis Poverty, 2018, 7(1): 63.
- [2] Richard-Lenoble D, Chandenier J, Gaxotte P. Ivermectin and filariasis[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2003, 17(2): 199-203.
- [3] World Health Organization. Joint request for selected preventive chemotherapy medicines and joint reporting form: a user guide [EB/OL]. Geneva, Switzerland: WHO, 2022-01-11 [2022-04-09]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241505499>
- [4] Freedman DO, Zierdt WS, Lujan A, et al. The efficacy of ivermectin in the chemotherapy of gastrointestinal helminthiasis in humans[J]. Infect Dis, 1989, 159(6): 1151-1153.
- [5] Whitworth JA, Morgan D, Maude GH, et al. A field study of the effect of ivermectin on intestinal helminths in man[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1991, 85(2): 232-234.
- [6] Meinking TL, Taplin D, Hermida JL, et al. The treatment of scabies with ivermectin[J]. N Engl J Med, 1995, 333(1): 026-30.
- [7] Sangare AK, Doumbo OK, Raoult D. Management and Treatment of Human Lice[J]. Biomed Res Int, 2016(2016): 8962685.
- [8] Chaccour CJ, Rabinovich NR, Slater H, et al. Establishment of the ivermectin research for malaria elimination network: updating the research agenda[J]. Malar J, 2015(11): 243.
- [9] Pinilla YT, Lopes S, Sampaio V, et al. Promising approach to reducing Malaria transmission by ivermectin: Sporontocidal effect against *Plasmodium vivax* in the South American vectors *Anopheles aquasalis* and *Anopheles darlingi*[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2018, 12(2): e0006221.
- [10] Slater HC, Walker PG, Bousema T, et al. The potential impact of adding ivermectin to a mass treatment intervention to reduce malaria transmission: a modelling study[J]. J Infect Dis, 2014, 210(12): 1972-1980.
- [11] Foy BD, Alout H, Seaman JA, et al. Efficacy and risk of harms of repeat ivermectin mass drug administrations for control of malaria (RIMDAMAL): a cluster-randomised trial[J]. Lancet, 2019, 393(10180): 1517-1526.
- [12] Bellinger AM, Jafari M, Grant TM, et al. Oral, ultra-long-lasting drug delivery: Application toward malaria elimination goals[J]. Sci Transl Med, 2016, 8(365): 365.
- [13] Tenywa FC, Kambagha A, Saddler A, et al. The development of an ivermectin-based attractive toxic sugar bait (ATSB) to target *Anopheles arabiensis*[J]. Malar J, 2017, 16(1): 338.
- [14] Taylor HR. Recent developments in the treatment of onchocerciasis. Bull World Health Organ. 1984; 62(4): 509-515.
- [15] Aziz MA, Diallo S, Diop IM, et al. Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis[J]. Lancet, 1982, 320 (8291): 171-173.
- [16] 徐汉虹, 梁明龙, 胡林. "阿维菌素类药物的研究进展[J]. 华南

- 农业大学学报, 2005; 1-6.
- [17] Burnham G. Onchocerciasis[J]. Lancet, 1998, 351(9112): 1341-1346.
- [18] World Health Organization. Onchocerciasis [EB/OL]. Geneva, Switzerland: WHO, 2022-01-11 [2022-04-05]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis>
- [19] World Health Organization. Elimination of human onchocerciasis: progress report, 2020 [EB/OL]. Geneva, Switzerland: WHO, 2021-11-19, [2022-04-08]. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9646-557-567>
- [20] Siewe Fodjo JN, Kugler M, Hotterbeekx A, et al. Would ivermectin for malaria control be beneficial in onchocerciasis-endemic regions? [J]. Infect Dis Poverty, 2019, 8(1): 77.
- [21] Taylor HR, Greene BM. The status of ivermectin in the treatment of human onchocerciasis[J]. Am J Trop Med Hyg, 1989, 41(4): 460-466.
- [22] Colebunders R, Nelson Siewe FJ, Hotterbeekx A. Onchocerciasis-associated epilepsy, an Additional Reason for Strengthening Onchocerciasis Elimination Programs [J]. Trends Parasitol, 2018, 34(3): 208-216.
- [23] World Health Organization. Lymphatic filariasis (Elephantiasis) [EB/OL]. Geneva, Switzerland: WHO, 2021-12-09, [2022-04-08]. [https://www.who.int/health-topics/lymphatic-filariasis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/lymphatic-filariasis#tab=tab_1)
- [24] Merck. Merck Commemorates 30 Years of MECTIZAN Donation Program Progress [EB/OL]. Merck, 2017-11-30, [2022-04-08]. <https://www.merck.com/news/merck-commemorates-30-years-of-mectizan-donation-program-progress/>.
- [25] Diallo S, Aziz MA, Ndir O, et al. Dose-ranging study of ivermectin in treatment of filariasis due to *Wuchereria bancrofti* [J]. Lancet, 1987, 1(8540): 1030.
- [26] Endeshaw T, Taye A, Tadesse Z, et al. Presence of *Wuchereria bancrofti* microfilaremia despite 7 years of annual ivermectin monotherapy mass drug administration for onchocerciasis control: a study in north-west Ethiopia [J]. Pathog Glob Health, 2015, 109(7): 344-351.
- [27] Richards FO Jr, Eigege A, Pam D, et al. Mass ivermectin treatment for onchocerciasis: lack of evidence for collateral impact on transmission of *Wuchereria bancrofti* in areas of co-endemicity [J]. Filaria J, 2005, 15(4): 6.
- [28] Ottesen EA, Duke BO, Karam M, et al. Strategies and tools for the control/elimination of lymphatic filariasis [J]. Bull World Health Organ, 1997, 75(6): 491-503.
- [29] Thomsen EK, Sanuku N, Baea M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of coadministered diethylcarbamazine, albendazole, and ivermectin for treatment of bancroftian filariasis [J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(3): 334-341.
- [30] Stephenson LS, Latham MC, Ottesen EA. Malnutrition and parasitic helminth infections [J]. Parasitology, 2000, 121 (Suppl): S23-38.
- [31] Urbani C, Palmer K. Drug-based helminth control in Western Pacific countries; a general perspective [J]. Trop Med Int Health, 2001, 6(11): 935-944.
- [32] Moncayo AL, Vaca M, Amorim L, et al. Impact of long-term treatment with ivermectin on the prevalence and intensity of soil-transmitted helminth infections [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2008, 2(9): e293.
- [33] Ranque S, Chippaux JP, Garcia A, et al. Follow-up of *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* infections in children living in a community treated with ivermectin at 3-monthly intervals [J]. Ann Trop Med Parasitol, 2001, 95(4): 389-393.
- [34] Rodenas-Herranz T, Linares-Gonzalez L, Martinez-Velez V, et al. Hookworm-related cutaneous larva migrans successfully treated with topical ivermectin 0.1 [J]. Dermatol Ther, 2020, 33(3): e13316.
- [35] Gelmetti C, Brena M, Veraldi S. Hookworm-related cutaneous larva migrans of the penis successfully treated with topical ivermectin [J]. Pediatr Dermatol, 2019, 36(3): 391-392.
- [36] Krolewiecki A, Nutman TB. Strongyloidiasis: A neglected tropical disease [J]. Infect Dis Clin North Am, 2019, 33(1): 135-151.
- [37] Henriquez-Camacho C, Gotuzzo E, Echevarria J, et al. Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2016(1): CD007745.
- [38] World Health Organization. 2030 targets for soil-transmitted helminthiasis control programmes [EB/OL]. Geneva, Switzerland: WHO, 2020-01-23, [2022-04-08]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000315>
- [39] Knopp S, Mohammed KA, Rollinson D, et al. Changing patterns of soil-transmitted helminthiasis in Zanzibar in the context of national helminth control programs [J]. Am J Trop Med Hyg, 2009, 81(6): 1071-1078.
- [40] Anselmi M, Buonfrate D, Guevara Espinoza A, et al. Mass administration of ivermectin for the elimination of onchocerciasis significantly reduced and maintained low the prevalence of *Strongyloides stercoralis* in esmeraldas, ecuador [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(11): e0004150.
- [41] Barda B, Albonico M, Buonfrate D, et al. Side benefits of mass drug administration for lymphatic filariasis on *Strongyloides stercoralis* prevalence on Pemba Island, Tanzania [J]. Am J Trop Med Hyg, 2017, 97(3): 681-683.
- [42] Bisoffi Z. Human strongyloidiasis: time to act paper presented at the 27<sup>th</sup> european congress of clinical microbiology and infectious diseases (ECCMID), Vienna, April 2017. Basel, Switzerland: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2017.
- [43] World Health Organization. Model List of Essential Medicines, 21st List. 2019 [EB/OL]. Geneva, Switzerland: WHO, 2019-06-20, [2022-04-08]. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019\\_06-eng.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019_06-eng.pdf?ua=1)
- [44] World Health Organization. Soil-transmitted helminth infections [EB/OL]. Geneva, Switzerland: WHO, 2022-01-10, [2022-04-09]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>
- [45] Khaligh FG, Jafari A, Silivanova E, et al. Endectocides as a complementary intervention in the malaria control program: a systematic review [J]. Syst Rev, 2021, 10(1): 30.
- [46] Chaccour C, Killeen GF. Mind the gap: residual malaria transmission, veterinary endectocides and livestock as targets for ma-

- laria vector control[J]. Malar J, 2016, 2016(15):24.
- [47] Chaccour CJ, Kobylinski KC, Bassat Q, et al. Ivermectin to reduce malaria transmission; a research agenda for a promising new tool for elimination[J]. Malar J, 2013, 2013(12):153.
- [48] Foy BD, Kobylinski KC, Da Silva IM, et al. Endectocides for malaria control[J]. Trends Parasitol, 2011, 27(10):423-428.
- [49] Fritz ML, Siegert PY, Walker ED, et al. Toxicity of bloodmeals from ivermectin-treated cattle to *Anopheles gambiae*[J]. Ann Trop Med Parasitol, 2009, 103(6):539-547.
- [50] Chaccour C, Lines J, Whitty CJ. Effect of ivermectin on *Anopheles gambiae* mosquitoes fed on humans; the potential of oral insecticides in malaria control[J]. Infect Dis, 2010, 202(1):113-116.
- [51] Pasay CJ, Yakob L, Meredith HR, et al. Treatment of pigs with endectocides as a complementary tool for combating malaria transmission by *Anopheles farauti* (s. s.) in Papua New Guinea [J]. Parasit Vectors, 2019, 12(1):124.
- [52] Pooda HS, Rayaisse JB, Hien DF, et al. Administration of ivermectin to peridomestic cattle; a promising approach to target the residual transmission of human malaria[J]. Malar J, 2015, 13 (Suppl 1):496.
- [53] Chandre F, Hougard JM. Action syst mique de l'ivermectine sur *Culex quinquefasciatus* et *Simulium squamosum* [Systemic action of ivermectin on *Culex quinquefasciatus* and *Simulium squamosum*][J]. Bull Soc Pathol Exot, 1999, 92(1):71-72.
- [54] Omura S, Crump A. Ivermectin; panacea for resource-poor communities? [J]. Trends Parasitol, 2014, 30(9):445-455.
- [55] Omura S, Crump A. Ivermectin and malaria control[J]. Malar J, 2017, 16(1):172.
- [56] Slater HC, Foy BD, Kobylinski K, et al. Ivermectin as a novel complementary malaria control tool to reduce incidence and prevalence; a modelling study[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(4):498-508.
- [57] Ranjkesh MR, Naghili B, Goldust M, et al. The efficacy of permethrin 5% vs. oral ivermectin for the treatment of scabies[J]. Ann Parasitol, 2013, 59(4):189-194.
- [58] Cohen PR. Classic and Non-classic (Surreptitious) Scabies; Diagnostic and treatment considerations [J]. Cureus, 2020, 12(3):e7419.
- [59] Golant AK, Levitt JO. Scabies; a review of diagnosis and management based on mite biology[J]. Pediatr Rev, 2012, 33(1):e1-e12.
- [60] Brooks PA, Grace RF. Ivermectin is better than benzyl benzoate for childhood scabies in developing countries[J]. Paediatr Child Health, 2002, 38(4):401-404.
- [61] Kawen AA. Scabies complete clearance as a treatment efficacy: In permethrin alone and in combined with oral ivermectin; South Iraq-2019[J]. Int J Pharm Res, 2020, 12(4):498-508.
- [62] Usman A, Shehzad A, Shahid M, et al. Comparison between efficacy of topical 1% ivermectin and topical 5% permethrin in the treatment of scabies [J]. J Pak Med Assoc Dermatol, 2021, 31(4):633-636.
- [63] Ko CJ, Elston DM. Pediculosis [J]. JAAD. 2004; 50(1):1-12.
- [64] Raoult D, Dutour O, Houhamdi L, et al. Evidence for louse-transmitted diseases in soldiers of Napoleon's Grand Army in Vilnius [J]. J Infect Dis, 2006, 193(1):12.
- [65] Roux V, Raoult D. Body lice as tools for diagnosis and surveillance of reemerging diseases [J]. J Clin Microbiol, 1999, 37(3):596-599.
- [66] Pariser DM, Meinking TL, Bell M, et al. Topical 0.5% ivermectin lotion for treatment of head lice [J]. N Engl J Med, 2012, 367(18):1687-1693.
- [67] Singhasivanon OU, Lawpoolsri S, Mungthin M, et al. Prevalence and alternative treatment of head-lice infestation in rural Thailand; A community-based study [J]. Korean J Parasitol, 2019, 57(5):499-504.
- [68] Katz N, Araujo N, Coelho PMZ, et al. Ivermectin efficacy against *Biomphalaria*, intermediate host snail vectors of schistosomiasis [J]. J Antibiot (Tokyo), 2017, 70(5):680-684.

【收稿日期】 2022-02-23 【修回日期】 2022-05-07

(上接 971 页)

- [11] Volpe JJ. Brain injury in premature infants; A complex amalgam of destructive and developmental disturbances [J]. Lancet Neurol, 2009, 8(1):110-124.
- [12] 罗剑波, 邓洁. 细菌性阴道病临床表现特征及其与解脲支原体的关系研究 [J]. 中国性科学, 2016, 18(2):53-57.
- [13] 严冬霞. 细菌性阴道病的临床和阴道微生态特征研究 [D]. 汕头大学, 2010.
- [14] Aroutcheva AA, Simoes JA, Behbakht K, et al. Gardnerella vaginalis isolated from patients with bacterial vaginosis and from patients with healthy vaginal ecosystems [J]. Clin Infect Dis, 2001, 33(7):1022.
- [15] 刁玉涛. 菌群构成与细菌性阴道病的相关性研究 [D]. 山东大学, 2011.

【收稿日期】 2022-03-21 【修回日期】 2022-06-15